



TESIS DE DOCTORADO

Seguridad y Eficacia de la
sedación con dexmedetomidina
en cirugía ortopédica

Flavio Veintemilla Sig – Tú

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
EN MEDICINA.

Santiago de Compostela
2021





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS:

Seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina en cirugía ortopédica

Dr. Flavio Veintemilla Sig-Tu

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Guayaquil, febrero 8 del 2021

Flavio Veintemilla Sig-Tú





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

Seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina en cirugía ortopédica

D. Julian Alvarez Escudero.

Informan:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D Flavio Alfonso Veintemilla Sig -Tu, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

Santiago de Compostela 16 de febrero 2021

Asdo. Julian Alvarez Escudero



Dedicatoria

Para los *imprescindibles en mi vida* que alguna vez pensé que llegarían y que debía de prepararme para esperarlos, a Cruz por su dedicación abnegada con la familia, Flavio Alfonso, quien creciendo se da cuenta que hay obligatoriedad de leer medicina y cultura en cualquier lugar, hora y edad, Anika, con su sonrisa, estudios y su golf nos demuestra su cariño y perseverancia buscando sus objetivos.





*Con la gracia de Dios, tú has de acometer y realizar lo imposible...,
porque lo posible lo hace cualquiera.*

José Maria Escrivá de Balaguer





Agradecimientos

Este proyecto se generó como una mezcla de ideas y acciones que poco a poco se fueron construyendo, un verdadero *Camino a Santiago*, creciendo y superando obstáculos gracias a la valiosa contribución de personas e instituciones que de mi parte es necesario reconocerlo y agradecer:

Para los Directivos del Grupo Hospitalario Kennedy, Doctores Teófilo Lama Pico, Edgar y Marlon Lama Valverde quienes apoyaron desde siempre nuestras propuestas docentes, y brindaron las facilidades para la realización del estudio.

A los Doctores Marlon Lama Valverde y Pablo Reyes Umpierrez, del Departamento de Ortopedia y Traumatología por su solidaridad, paciencia y amistad, elementos inseparables en los grupos médicos de éxito.

A los Doctores Medardo Blum Narvaez e Iván Cherrez Ojeda directores de los Comités de Docencia y Ética por el impulso a la investigación en nuestro hospital y por sus valiosas opiniones cuando fueron requeridas.

Para los especialistas del Departamento de Anestesiología Hospital Clínica Kennedy, quienes con su profesionalismo y nivel docente fortalecen nuestro servicio.

Por su invaluable colaboración y trabajo de equipo en quirófanos a los Doctores, Julia Peralta, Judith Vera, Brian Franco, y Paulo Calle.

Para el Dr. Aparicio Sig-Tu (†), visionario y líder de la anestesiología ecuatoriana quien sembró tempranamente en nosotros el mensaje de que la búsqueda de la excelencia es obligatoria en una atención médica de calidad y que la responsabilidad con el paciente va de la mano con la innovación y conocimiento.

A Lucy por la disponibilidad, energía y agilidad para resolver nuestros requerimientos, sin su aporte posiblemente aún estaríamos esperando resolver ciertos contratiempos.

Para Jasmin por su preocupación, asistencia técnica y administrativa sin horarios, a Guisella por su excelente colaboración.

Al Profesor Julián Álvarez Escudero, investigador, crítico sin contemplaciones, colega y amigo desde las rotaciones en el Instituto Karolinska en Estocolmo, a quien vi conquistar Santiago por méritos propios, e hizo con su tutoría una exigencia docente de alto nivel y contribución importante en la búsqueda permanente de la seguridad de los pacientes.

A los Profesores Manuel Pereiro Ferreirós y Manuel Taboada Muñiz del Programa de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela por la confianza demostrada en nosotros, y por la paciencia que tuvieron cuando aparecieron obstáculos que circunstancialmente prolongaron la culminación de la tesis.

A Giovanni por su profesionalismo y trabajo a tiempo completo en el manejo estadístico.

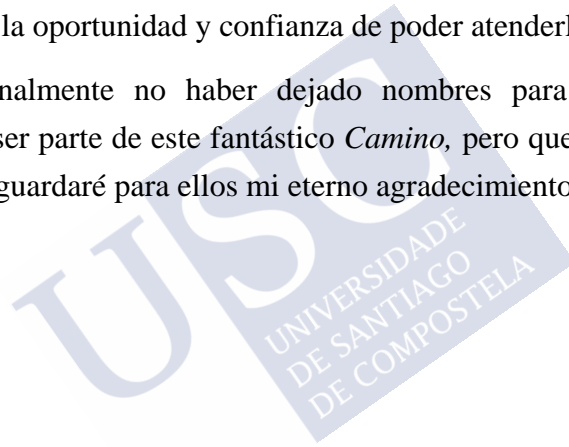
A los Departamentos de Anestesiología del Hospital Universitario de Lund, Lund, Instituto Karolinska, e Instituto Nobel de

Neurofisiología, de Estocolmo Suecia, lugares que forjaron con la rigurosidad de sus escuelas una gran parte de mi formación tanto personal como profesional.

Para la Universidad de Santiago de Compostela, por mi aceptación en el Programa de Doctorado, y poner a nuestra disposición a tiempo completo a sus docentes y recursos para la culminación de este proyecto.

Para nuestros pacientes quienes buscando alivio a sus dolencias nos brindaron la oportunidad y confianza de poder atenderlos.

Espero finalmente no haber dejado nombres para agradecer que pudieron ser parte de este fantástico *Camino*, pero que en todo caso si ocurriese guardaré para ellos mi eterno agradecimiento.





Seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina en cirugía ortopédica

Resumen

Introducción. El estudio analiza los efectos de dexmedetomidina administrada por infusión continua endovenosa en cirugía ortopédica protésica de cadera y rodilla, su repercusión en la hemodinamia, aparato respiratorio y actividad cerebral durante el transquirúrgico y la posibilidad de producir delirio postoperatorio.

Pacientes y métodos. En 219 pacientes bajo anestesia conductiva espinal se estudió el efecto de dexmedetomidina (DEX) y propofol (PRO), Grupo A (Propofol N:104) y al Grupo B (Dexmedetomidina N:115), con objetivo de sedación Ramsay 3 - 4, a dosis de infusión para DEX de 0.5 a 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y PRO 1.0 a 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en infusión TCI.

La monitorización incluyó ECG, presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca y respiratoria, pulsoximetría (SatO₂), capnografía nasal (PetCO₂), y análisis bi- espectral BIS.

Resultados. En la frecuencia cardíaca promedio, se encontró diferencia significativa para propofol, con 66,51 ($\pm 10,56$ 1DE), y dexmedetomidina, de 62,44 ($\pm 9,99$ 1DE). En la presión arterial promedio sistólica, media y diastólica (PAS, PAM, PAD) fueron más evidentes con dexmedetomidina, a excepción de la PAD, que disminuyó en 9,3, 9,4 y 9,6% (DEX) y 6,4, 7,8 y 14,8% (PRO).

Para las tres presiones arteriales se encontró diferencia significativa entre PRO y DEX, PAS (105,75 $\pm 15,45$ 1DE vs 113,878 $\pm 14,05$ 1DE), PAM (74,15 $\pm 10,55$ 1DE) vs 79,75 ($\pm 11,38$ 1DE), PAD (58,48 $\pm 9,43$ 1DE vs 62,97 $\pm 11,25$ 1DE).

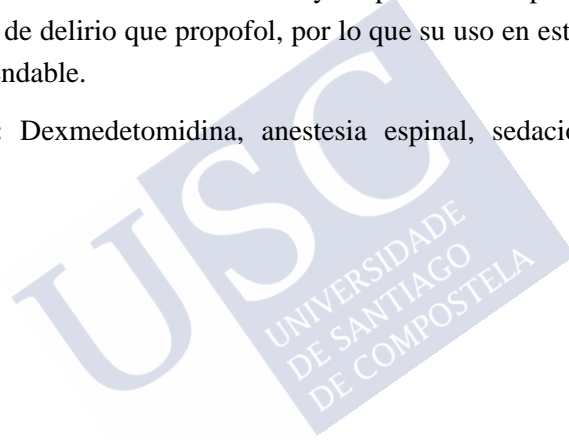
La frecuencia respiratoria mostró ser estadísticamente significativa entre los dos hipnóticos, para PRO la media fue 13,89 ($\pm 3,07$ IDE) y DEX 14,83 ($\pm 2,68$ IDE).

Para la oximetría de pulso (SatO₂) y presión de CO₂ al final de la espiración (PetCO₂) no mostraron diferencias significativas.

En caso de delirio postoperatorio hubo 12 pacientes (5,4%), 8 en el grupo de PRO (3,6%) y 4 en el grupo de DEX (1,8%).

Conclusiones. Dexmedetomidina fue eficaz en lograr un adecuado nivel de sedación, sin alteraciones hemodinámicas y respiratorias importantes, con menor incidencia de delirio que propofol, por lo que su uso en estos casos es altamente recomendable.

Palabras Clave: Dexmedetomidina, anestesia espinal, sedación, cirugía ortopédica.



Safety and efficacy of dexmedetomidine sedation in orthopedic surgery

Summary

Introduction. The study analyzes the effects of dexmedetomidine administered by continuous intravenous infusion in prosthetic hip and knee surgery, its impact on hemodynamics, respiratory system and brain activity during the postoperative period and the possibility of producing postoperative delirium.

Patients and methods. In 219 patients under conductive spinal anesthesia, the effect of dexmedetomidine (DEX) and propofol (PRO) in two groups: Group A (Propofol N: 104) and Group B (Dexmedetomidine N: 115), with a Ramsay 3-4 sedation objective was studied. Infusion doses were 0.5 to 1.5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ (DEX) and 1.0 to 4.0 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (PRO) in TCI infusion.

Monitoring included ECG, noninvasive blood pressure, heart and respiratory rates, pulse oximetry (SatO₂), nasal capnography (PetCO₂), and bi-spectral BIS analysis.

Results. In the average heart rate, a significant difference was found for propofol, with 66,51 ($\pm 10,56$ 1DE), and dexmedetomidine, 62,44 ($\pm 9,99$ 1DE). In the mean systolic, mean and diastolic blood pressure (SBP, MBP, DBP)) were more evident with dexmedetomidine. With the exception of DBP which decreased by 9,3, 9,4 and 9,6% (DEX) and 6,4, 7,8 and 14,8% (PRO).

For the three blood pressures, a significant difference was found between PRO and DEX, PAS (105,75 $\pm 15,45$ 1DE vs 113,878 $\pm 14,05$ 1DE), PAM (74,15 $\pm 10,55$ 1DE vs 79,75 $\pm 11,38$ 1DE), PAD (58, 48 $\pm 9,43$ 1DE vs 62,97 $\pm 11,25$ 1DE).

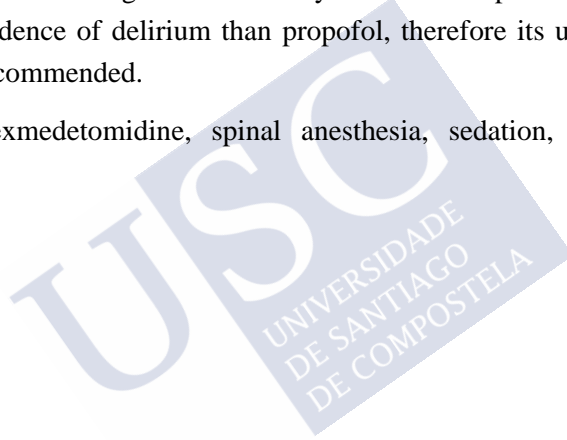
The respiratory rate showed to be statistically significant between the two hypnotics, for PRO the mean was 13,89 (\pm 3,07 IDE) and DEX 14,83 (\pm 2,68 IDE).

For pulse oximetry (SatO₂) and CO₂ pressure at the end of expiration (PetCO₂) they did not show significant differences.

In the case of postoperative delirium, there were 12 patients (5,4%), 8 in the PRO group (3,6%) and 4 in the DEX group (1,8%).

Conclusions. Dexmedetomidine was effective in achieving an adequate level of sedation, without significant hemodynamic and respiratory changes, with a lower incidence of delirium than propofol, therefore its use in these cases is highly recommended.

Key words: Dexmedetomidine, spinal anesthesia, sedation, orthopedic surgery.



ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	23
1.1 Antecedentes. La cirugía ortopédica protésica de cadera y tobillo	23
1.2 La sedación como técnica anestesiológica	25
1.2.1 El propofol y la dexmedetomidina en la sedación actual	27
1.2.2 Principales estudios clínicos de la dexmedetomidina	42
1.2.3 Infusiones de anestésicos	45
1.3 Valoración de riesgo anestésico. La clasificación ASA	46
1.4 Valoración del nivel de sedación. Las escalas de sedación.	47
1.4.1 Escala de Ramsay	48
1.4.2 Escala ASA	49
1.4.3 Escala ESA	50
1.5 Valoración del nivel de sedación. La monitorización del nivel de sedación	50
1.5.1 Análisis Bi-espectral (BIS)	50
1.5.2 Capnografía	52
1.6 Delirio, agitación e hipnóticos	54
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	59
2.1 Hipótesis.....	59
2.2 Objetivos	59
2.2.1 Objetivos primarios	59
2.2.2 Objetivo secundario	59
2.3 Justificación	59
2.4 Beneficios potenciales.....	60
2.5 Conflicto de Intereses.....	61

2.6 Financiación	61
3 PACIENTES Y MÉTODOS	63
3.1 Características del estudio, muestra.	63
3.1.1 Tipo de Estudio.....	63
3.1.2 Criterios de Inclusión.....	63
3.1.3 Criterios de Exclusión	64
3.1.4 Criterios de abandono del estudio	65
3.1.5 Diseño de la Muestra	66
3.1.6 Cálculo del tamaño de la muestra.....	66
3.1.7 Método de Selección	67
3.2 Protocolo anestésico	67
3.2.1 Valoración preanestésica	67
3.2.2 Profilaxis antibiótica y rehidratación.....	68
3.2.3 Anestesia quirúrgica	68
3.2.4 Administración de la sedación intraoperatoria en función de los grupos.....	69
3.2.5 Control de la sedación	69
3.2.6 Analgesia postoperatoria	70
3.2.7 Delirio y agitación postoperatoria	71
3.2.8 Hospitalización	71
3.3 Recogida y organización de los datos	72
3.3.1 Parametros no variables.....	72
3.3.2 Parametros variables.....	72
3.3.3 Seguridad de los fármacos	73
3.3.4 Eficacia de los fármacos	74
3.4 Protocolo de investigación	76
3.4.1 Procesamiento de datos	76
3.4.2 Recolección de datos	77
3.4.3 Revisión de hojas de datos.....	77
3.4.4 Tabulación	77
3.5 Análisis estadístico	78

4 RESULTADOS.....	79
5 DISCUSIÓN	105
6 CONCLUSIONES	115
7 BIBLIOGRAFIA	117
8 INDICE DE ABREVIATURAS, VALORES ANALÍTICOS	167
9 INDICE DE FIGURAS.....	169
10 INDICE DE TABLAS	171
11 ANEXOS	173





1 INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES. LA CIRUGÍA ORTOPÉDICA PROTÉSICA DE CADERA Y TOBILLO

La cirugía ortopédica se ha incrementado considerablemente en nuestros días, y esto se debe en general a que la población tiene una expectativa de vida mayor, donde la mejora de los hábitos de vida y de la asistencia sanitaria, con especial mención a la disminución global del uso de tabaco y mejor conocimiento y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares se suman los grandes avances biotecnológicos y de rehabilitación (1,2), como consecuencia más pacientes de edad avanzada llegan a los quirófanos y son intervenidos con técnicas quirúrgicas mejoradas, nuevos e innovadores materiales protésicos y quienes a más de buscar la recuperación funcional buscan también mejorar la calidad de su desenvolvimiento en el entorno físico, psicológico, social, y cultural (3-5).

Los reemplazos totales de cadera (RTC) y de rodilla (RTR) constituyen excelentes recursos en el tratamiento del dolor crónico refractario a tratamiento conservador posterior a osteoartritis, fracturas y displasias entre otras, mejorando la función y la calidad de vida en los pacientes (6-10).

En el caso de los RTR estos han aumentado exponencialmente a partir del año 2000, a nivel global de 234 a 429 procedimientos realizados por cada 100.000 habitantes en el 2012, con

una proyección de 725 reemplazos por cada 100.000 habitantes para el 2050 (11,12). Por su parte, de los RTC en el 2005, se realizaron 254 procedimientos por cada 100.000 habitantes con un incremento del 3% en el 2011 (13).

Estas cirugías son realizadas usualmente con técnicas anestésicas regionales como anestesia espinal, epidural o mixta espinal/epidural, aunque la anestesia general también es una opción segura y recomendable (14). Las condiciones quirúrgicas, brindadas por estas técnicas son excelentes sin embargo requieren de ser complementadas con ansiolisis y cierto grado de sedación para que los pacientes puedan estar tranquilos y sentirse cómodos durante la intervención quirúrgica y su preparación. Para lograrlo hay diversas posibilidades farmacológicas, además de la clásica asociación de benzodiazepinas y opioides. Cada vez con mayor frecuencia, se recurre al uso de fármacos con efectos sedantes e hipnóticos como propofol y dexmedetomidina mediante técnicas como son los cuidados anestésicos monitorizados CAM (MAC por sus siglas en inglés de Monitored Anesthesia Care).

Bueno sería recordar, qué en la actualidad, el concepto de calidad en servicios de salud es integral y contempla entre otros a tres factores fundamentales, seguridad, efectividad y satisfacción del paciente (15), y estos deben ser considerados en la utilización y elección de técnicas anestésicas que deben ser apropiadas y personalizadas para cada individuo. La satisfacción del paciente, es un concepto relativamente novedoso, pero fundamental en la moderna asistencia sanitaria del paciente quirúrgico, puesto que la satisfacción frecuentemente refleja la unión de confort y seguridad en la medicina peroperatoria.

Uno de los problemas de la administración de los fármacos sedantes es la aparición de alteraciones respiratorias y cardiovasculares, que se traducen en hipoventilación e hipotensión, que, unida a la aparición de delirio y agitación, frecuente debido a la edad media de nuestros enfermos constituye una complicación habitual y potencialmente muy grave (15-20).

La dexmetomidina es un derivado imidazólico con propiedades agonistas alfa 2 adrenérgicas con numerosas ventajas en anestesiología, pues produce analgesia, sedación, disminución de la estimulación eferente simpática sin deprimir la función respiratoria (21-23). Otra de sus ventajas, posiblemente la más significativa es disminuir de forma sensible la incidencia de agitación y delirio, efecto que es justamente contrario al de las benzodiazepinas, de las cuales hay numerosas evidencias que aumentan la mencionada agitación y delirio (24,25).

El propofol, es un fármaco hipnótico ampliamente utilizado como inductor y también como sedante, preferentemente administrado en “bolus” o en modalidades de infusión continua, que buscan alcanzar una concentración determinada en el receptor (C_e). Estas infusiones controladas por objetivo, se denominan habitualmente técnicas TCI (Por sus siglas en inglés de Target Controlled Infusion) (26-28).

1.2 LA SEDACIÓN COMO TÉCNICA ANESTESIOLOGICA

De acuerdo a la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA por sus siglas en inglés de American Society of Anesthesiologists) los Cuidados Anestésicos Monitorizados constituyen una técnica de

sedación que lógicamente produce disminución sensorial lo que facilita la realización de procedimientos quirúrgicos, diagnósticos o terapéuticos con excelentes condiciones de seguridad, a pesar de las reconocidas depresiones de las funciones respiratorias y cardiovasculares (29).

Las técnicas CAM son cada vez mas frecuentes y representan la primera opción anestésica, entre el 10 al 30% de todos los procedimientos quirúrgicos realizados (30), y esto se debe a que se utilizan menos fármacos y la recuperación es más rápida, que la anestesia general con la particularidad de que preservan la respiración espontánea y reflejos de la vía aérea.

La terminología de CAM debe de ser diferenciada de la sedación consciente o sedación moderada en que la primera es realizada por un anestesiólogo y su equipo que tienen la capacidad y experiencia para cambiar el nivel de sedación de acuerdo a la complejidad del procedimiento, y que puede llegar hasta la anestesia general, con tratamiento de las posibles implicaciones que esto conlleve en el manejo de la vía aérea, la otra opción es una técnica realizada o supervisada por un médico que busca lograr en el paciente colaboración y confort, que no tiene la experiencia para el manejo de anestesia general y de complicaciones relacionadas a esta, en resumen la diferencia está básicamente en las expectativas, competencias y calificaciones de quien hace el procedimiento (31).

Durante los CAM el anestesiólogo debe de brindar a más de analgesia y ansiolisis soporte psicológico, confort físico y utilizar otras medicaciones necesarias para preservar la seguridad del paciente que lleven a mantener adecuados signos vitales (30). Los fármacos

tradicionalmente utilizados han sido midazolam, propofol y fentanilo, y ultimamente remifentanilo (32,33), de forma individual o asociando los primeros al opioide, sin embargo, se ha publicado repetidamente, que el midazolam tiene una respuesta muy variable y con frecuente depresión respiratoria (31), esta última también es una complicación de la asociación de propofol al fentanilo (30,34,35).

Los fármacos empleados en estas sedaciones tipo CAM, se pueden administrar en forma fraccionada o continua, por el mismo paciente o por el anestesiólogo y su equipo, mediante bolos o infusiones continuas, controladas manualmente o dependiente de infusores programables (MCI y TCI por sus siglas en inglés de Manual controlled y Target Controlled Infusions). Esta técnica no está exenta de complicaciones principalmente depresión respiratoria, las mismas que pueden ser iguales o mayores que las ocasionadas por la anestesia general (30,31,34-36).

El nivel de sedación que se quiera lograr depende del paciente, procedimiento a realizar y de las condiciones que se presenten durante el procedimiento, y se puede valorar cuantitativa y cualitativamente mediante valores y escalas (37,39). Estas valoraciones son muy importantes, pues permiten comparar las técnicas y evaluar su eficacia y seguridad.

1.2.1 El propofol y la dexmedetomidina en la sedación actual

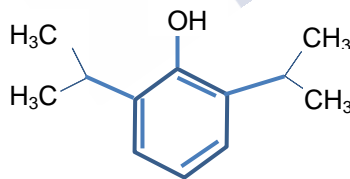
Los fármacos utilizados en una sedación, son muy numerosos, sin embargo, en nuestro estudio usaremos propofol y dexmedetomidina, por lo que revisaremos los dos únicamente.

1.2.1.1 Propofol

Este derivado fenólico es seguramente en la actualidad el anestésico de mayor uso en anestesiología clínica y es considerado relativamente seguro tras conocerse sus características e indicaciones (28). El 2,6 diisopropilfenol (Figura 1), con peso molecular 178 es liposoluble e insoluble en agua, en su presentación clásica es ligeramente hidrosoluble y está formulado en una emulsión blanca de aceite en agua, leche de soja 100 mg/ml, glicerol (22.5 mg/ml), lecitina de huevo (12 mg/ml), y edetato disódico (0.005%), con hidróxido de sodio para ajustar el pH de 7 a 8.5, estable a temperatura ambiente (40).

Todos estos componentes disminuyen la tensión superficial aceite-agua y hacen la solución más estable y fisiológica respecto al plasma, pero hacen a la misma susceptible de contaminación bacteriana, produciendo dolor a la inyección intravenosa y lipidemia.

Figura 1: Propofol: estructura química



En las presentaciones disponibles, carece de preservantes antimicrobianos pudiendo haber la posibilidad de contaminación accidental y crecimiento bacteriano. Cada mililitro de propofol contiene 0.1 gramo de grasa, factor a considerar en casos de sedaciones prolongadas en las que puede haber sobrecarga lipídica y calórica (aporte calórico: 1.1 caloria/mL). El aspecto lechoso del

fármaco es producido por el efecto de la dispersión de luz que producen las pequeñas gotas de grasa (150nm) contenidas en suspensión.

Su mecanismo de acción como hipnótico es en diferentes lugares, principalmente aumentando la actividad de los receptores GABA y bloqueando los canales de sodio (41-43). De esta manera va a potenciar los efectos del neurotransmisor que inhibe la transmisión sináptica mediante un mecanismo de hiperpolarización.

Farmacocinética del propofol

Absorción y Distribución

Después de la administración de un bolus, propofol se une rápidamente a los componentes plasmáticos, glóbulos rojos, hemoglobina y albúmina, su aclaramiento metabólico está determinado por múltiples factores tales como niveles de triglicéridos séricos, perfusión hepática, y temperatura corporal, y puede variar entre 65 a 400 litros/min/70 kg (39,44), con un volumen de distribución de 30 ml/kg de los cuales el 97% se encuentra en el tejido adiposo. Tras obtener una concentración determinada en el cerebro se distribuye a otros órganos en un tiempo de 2 a 8 minutos (40,41,45,46).

Es el anestésico con más alta lipofilia inclusive que el halotano, pues tiene un coeficiente de partición aceite/agua ($K_{o:l}$) 16 veces más que el halogenado (4700 vs 300) (41,42,46,47).

Metabolismo y Eliminación del propofol

Es metabolizado en el hígado, riñones y posiblemente en otros tejidos siendo oxidado a 1,4 – diisopropilquinol (Q). Tanto el propofol

como este último componente son conjugados con ácido glucorónico a propofol-1-glucoronido (Pgluc), quinol-1-glucoronido (Q1G) y quinol-4-glucoronido (Q4G). Otro metabolito es el sulfato – 4 conjugado de Q. Después de una infusión el 0.3% es recuperado en la orina en forma intacta, 53% como conjugados hidrosolubles y 38% como metabolitos hidroxilados (48-51).

El aclaramiento renal es importante, por lo que el 20 a 36% se elimina en 27 horas, de esto el 60% es excretado como 1 y 4 glucoronido y conjugados 4-sulfato de 2.6 diisopropil 1,4 – quinol. Lo restante es glucoronido de propofol (46,47,52-55).

Farmacodinámica del propofol

El efecto principal a más de cerebro es sobre la hemodinamia, después de una dosis de inducción de 2 mg/kg disminuye las presiones sistólicas y diastólicas en 28 y 19% y durante infusión en 30 y 25% respectivamente (52,56-58), estos valores son resultantes de sus efectos en la contractilidad, disminución de la precarga y resistencias vasculares periféricas (59,60).

La acción depresora directa del miocardio está relacionada a disminución en la disponibilidad del calcio intracelular por alteración del flujo en el sarcolema y se observa en concentraciones plasmáticas de < 4.5-5 µg/ml.

Los efectos en el gasto cardíaco han sido variables, desde disminución (61-63) hasta no efectos (64,65), estos últimos como resultado del balance entre disminución del volumen intravascular de estrés, resistencias venosas y un ligero incremento en la función cardíaca.

En la vasculatura periférica los efectos han sido relacionados a efectos directos en el endotelio dependientes del calcio y a liberación de óxido nítrico (66-68).

Anestesia general. Es ampliamente utilizado como agente único inductor o como parte de técnicas de administración continua o anestesia intravenosa total (TIVA por sus siglas en inglés de Total Intravenous Anesthesia). Las dosis de inducción en adultos varían de 2.5 a 3 mg/kg, y en TIVA se buscan concentraciones en el receptor de 2-4 µg/ml, en ambos casos las dosis serán ajustadas a las características, condiciones clínicas del paciente, fármacos asociados y del tipo de procedimiento a realizar. Su efecto pico en el cerebro determinado por electroencefalografía y análisis bi-espectral es de 1.6 a 2.7 minutos respectivamente (69,70).

Sedación - MAC. Para obtener concentraciones clínicas en el receptor (Ce) se ha demostrado que son efectivos valores TCI de 1 a 3 µg/ml dependiendo de las características de los pacientes, del procedimiento y de la administración de drogas asociadas como pre anestésicos, hipnóticos u opioides (71,72).

Propofol deprime la respiración afectando la respuesta ventilatoria a la hipoxia, volumen tidal y volumen minuto (73,74) en relación directa con las concentraciones en los receptores (75), y mediados por mecanismos que afectan los receptores quimiotácticos centrales y carotídeos.

Otros efectos del propofol

A más de hipnótico, se ha demostrado sus efectos como antiemético, neuroprotector, antiagregante plaquetario (76-78), inmunomodulador (79) y antiescalofríos (80).

Efectos adversos del propofol

Están relacionados directamente por sus efectos cardiovasculares y respiratorios tales como hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria de acuerdo a la dosis, velocidad de administración y susceptibilidad de los pacientes (52,56-60,74-76). Se ha observado rash, prurito y efectos pulmonares en pacientes con alergias alimentarias que podrían atribuirse a los componentes estabilizantes del propofol más que al fármaco en sí (81-83), aunque últimamente se ha debatido y se considera que al menos en adultos con alergias conocidas (clara de huevo, soya, maní) no se ha reportado anafilaxis (84,85).

En pacientes con infusiones prolongadas se ha presentado acidosis metabólica como parte del síndrome de infusión de propofol (PRIS, por sus siglas en inglés de Propofol Infusion Syndrome), al que se agrega hipercalcemia, hiperlipidemia y rabdomiolisis que puede llegar a falla renal y cardíaca con resultados fatales (86). Se ha reportado casos, aunque raros de mioclonias, distonias y coloración verdusca de la orina (87-89).

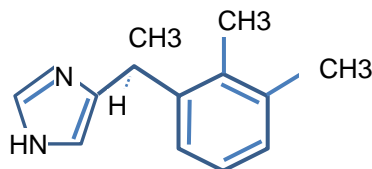
1.2.1.2 Dexmedetomidina

Es un derivado imidazólico con alta afinidad para los receptores adrenérgicos alfa 2 ($RA\alpha-2$), ocho veces más que los derivados convencionales como la clonidina (90), por ello es considerado un agonista adrenérgico alfa 2 ($AA\alpha-2$) puro (91-93) en los cuales dependiendo de los subtipos de receptores produce sedación, analgesia, simpaticólisis ($RA\alpha-2A$ y $RA\alpha-2C$), y vasoconstricción ($RA\alpha-2B$) (94). Los efectos sedantes y analgésicos son mediados por

mecanismos supraespinales (*locus cerúleo*) y espinales, pero sin deprimir el centro respiratorio (73,74). En los receptores en los cuales actúa produce hiperpolarización de la neurona post sináptica por aumento en la permeabilidad de la membrana mediado por disminución del AMP cíclico (75).

A nivel pre sináptico la dexmedetomidina induce disminución en la liberación de neurotransmisores por los bajos niveles del calcio del citosol secundario a menor permeabilidad en los canales iónicos (73), esto reduce la actividad en las vías ascendentes noradrenérgicas que da lugar a sedación e hipnosis (95). A nivel de las astas posteriores, inhibe a las neuronas nociceptoras y disminuye la liberación de sustancia P y del péptido relacionado genéticamente a la calcitonina (CGRP por sus siglas en inglés de Calcitonin Gene-related Peptide) (95,96), adicionalmente produce sinergia con los receptores periféricos opioides mu (μ) y delta (δ) (97,98), de esta forma la analgesia es atribuida a la consecuencia de eventos puesto que se impide la descarga, intensidad y propagación de los estímulos del nervio (99) deprimiendo también la actividad en los nervios aferentes sensoriales (100), pero el principal lugar donde tiene sus efectos analgésicos es a nivel periférico mediado por los RA α -2 (97,98).

Figura 2: Dexmedetomidina: Estructura química



Farmacocinética de la dexmetomidina

Absorción y Distribución. La vía de administración preferente es la intravenosa, a pesar de que a través de las rutas transdérmicas, oral o intramuscular puede absorberse con una biodisponibilidad de 82 y 100% respectivamente (101). En las mucosas bucales y nasales también es bien absorbida (102-105), pero la absorción intranasal es la que mejor biodisponibilidad tiene con un 82%, aunque el inicio de sus efectos es a partir de los 45 minutos con efecto pico entre los 50 a 150 minutos en dosis de 1 µg/kg (106).

Una vez administrada por vía intravenosa la dexmedetomidina sigue un modelo tri-compartamental, y se manifiesta por una rápida fase de distribución de 6 minutos, efecto pico de 15 a 20 minutos y una vida media de eliminación de dos a tres horas, el volumen de distribución es 118L (2 - 3 lt/kg), con unión del 94% a las proteínas la misma que se mantiene constante a pesar de la concentración variable del fármaco (107). Comparando a pacientes sanos, en casos de disfunción hepática esta fracción se encuentra disminuida significativamente. Su vida media sensible en el contexto es variable, 4 minutos después de una infusión de 10 minutos y 250 minutos después de una infusión de ocho horas.

Se ha encontrado una relación entre los volúmenes centrales y/o periféricos de distribución en relación a la edad, peso, masa magra y albúmina sérica (108-110).

Metabolismo y Eliminación

El hígado es donde sufre su biotransformación vital para su eliminación. La depuración es de 10 a 30 ml/kg/min con

biotransformación casi completa (95%) por glucoronización y por metabolismo mediado por el citocromo P450, excretándose de 80 a 90% en la orina y 13 a 15% en las heces (116).

La vida media de eliminación es de 2.1 a 3.1 horas en sujetos sanos (116-122), en la UCI similares valores se han encontrado con fluctuaciones de 2.2 a 3.7 horas (111,113,114). El aclaramiento en UCI en pacientes postquirúrgicos es de 0.53 a 0.80 L/min, igual al de los pacientes sanos (111,113,115).

Mantener un flujo sanguíneo hepático adecuado es fundamental para que fármacos como la dexmedetomidina puedan ser metabolizados de manera óptima, por los efectos conocidos sobre el gasto cardiaco su biotransformación y aclaramiento pueden verse afectados. Duta et al. (123) demostró en voluntarios que tras obtener una concentración de 1.2 ng/L la reducción del gasto cardiaco del 19% estuvo relacionada a una disminución del aclaramiento del 12%.

La posibilidad de efectos protectores intra y extrahepáticos en cirugía de hígado ha sido planteada en varios estudios. Una de las causas de falla multiorgánica es la isquemia hepática posterior a oclusión portal (124,125), este evento produce translocación bacteriana intestinal con respuesta inflamatoria asociadas estrechamente en esta fisiopatología (126,127). En el estudio de Wang et al.(128), se demostró que la administración de la dexmedetomidina versus placebo en dosis iniciales de 1 µg/kg por 10 minutos seguidos de 0.3 µg/kg/h durante la cirugía de resección hepática con clampaje del hilio e isquemia de reperfusión produjo disminución de manera significativa de los niveles de biomarcadores de injuria hepática (Alanina-aminotransferasa ALT y Aspartato-aminotransferasa AST),

intestinal (Diamin-oxidasa DAO) sin influencia en los marcadores de la función cardiopulmonar y renal, donde los mecanismos involucrados serian inhibición en la salida de catecolaminas por activación de los receptores pre sinápticos α_2 (128,129).

El aclaramiento puede verse afectado por factores extrahepáticos como por ejemplo la ictericia obstructiva, para determinar el efecto de la dexmedetomidina, Song et al. (130) investigó el efecto de una infusión de 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en pacientes ictericos con bilirrubina sérica totales de >17.1 ng/ml , encontrando que ello ocasionó disminución del aclaramiento y volumen de distribución del 33,3% y 29,2% independientemente del gasto cardiaco. Estos resultados fueron atribuidos a disminución del flujo sanguíneo hepático por la obstrucción y de la disminución de la actividad del sistema de metabolismo enzimático de la dexmedetomidina como consecuencia de disfunción hepática (130).

El aclaramiento es independiente de la edad por lo que dosis similares pueden utilizarse en adultos y niños para lograr concentraciones plasmáticas estables (131). La estatura, peso, masa magra, gasto cardiaco y albúmina plasmática si afectan estas variables (110,113,123,132-136).

Modelos farmacocinéticos de la dexmedetomidina

Se basan en estudios realizados en pacientes postquirúrgicos hospitalizados en UCI y en pacientes sanos, utilizandose técnicas de TCI y de dosis de carga mas dosis de mantenimiento. Como dosis iniciales se han probado dosis de objetivos plasmáticos de 0.49 hasta 8 ng/ml con dosis de carga de 0.5 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ administrados en 5 a 10 minutos y dosis de mantenimiento de 0.1 a 2.53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

(110,123,132-142). Hay consenso en que la dexmetomidina sigue un modelo de tres compartimientos, donde los volúmenes de distribución centrales y periféricos (V_1 , V_2 , V_3) se correlacionan bien con edad, peso, masa magra y albúmina. La edad es controversial y se considera que no tiene correlación, pero en cambio si la hay negativamente entre peso corporal o masa magra y C_{max} , es decir a mayor peso menor concentración máxima.

Las concentraciones en estado estacionario (C_{ss} por sus siglas en inglés de Steady- State concentration) parecen estar influenciadas por la edad y por el peso corporal. Hay acuerdos en que la dexmedetomidina, con alto grado de extracción hepática tiene aclaramiento independiente de los niveles séricos de albúmina, pero dependiente del flujo sanguíneo hepático, la estatura no influye en esta variable (110,113,132,138,139,141).

Estos modelos siguen un patrón tricompartmental con eliminación lineal desde el compartimiento central, aunque otros autores sugieren un compartimiento no lineal, de esta forma el gasto cardíaco puede verse afectado un 34% cuando las concentraciones sanguíneas fluctúan en un rango de ± 0.3 a ± 3.0 ng/ml (123,141). El peso si es un factor relacionado con la C_{max} y CSS y debe ser considerado cuando se administra dexmedetomidina.

Farmacodinamica de la dexmetomidina

Es amplia porque la dexmedetomidina tiene afinidad con los receptores adrenérgicos que se encuentran en el sistema nervioso central, periférico, y autonómico al igual que en órganos vitales y vasos sanguíneos (52) produciendo efectos bifásicos en la hemodinamia.

La activación postsináptica de los adrenoreceptores en el sistema nervioso central inhibe la actividad simpática dando lugar a efectos vagomiméticos y vasodilatación periférica (143), estos efectos dependen de la velocidad y dosis de administración del fármaco, a dosis bajas disminuye la presión arterial media por efectos en los RA α -2 centrales y periféricos (143), y a dosis altas administradas rápidamente hipertensión y bradicardia por estimulación de los receptores RA α -2B y RA α -1 periféricos (16,115,122,144) en un mecanismo de competencia con los RA α -2A centrales (132,145). Este incremento de la presión arterial puede ser de alrededor del 7% y la disminución de la frecuencia cardiaca entre el 10 al 20% (146), posteriormente la presión arterial bajará también entre el 10 al 20% (147) sin tener aparentemente efectos en el miocardio (148).

Estos efectos simpaticolíticos de larga duración son consistentes con la disminución dosis-dependiente de catecolaminas circulantes que varia entre el 60 al 80% (22,138,144).

Al lograr concentraciones rápidas en el plasma despues de la administración de un bolo o dosis de carga, seguidas de dosis altas de mantenimiento encontraremos aumentos progresivos en la presión arterial media. Estudios han revelado que es necesario de concentraciones plasmáticas entre 1.9 a 3.2 ng/ml para que los efectos hipertensivos sean mas evidentes que los hipotensivos (22,133), pero las dosis altas tienen efectos no solamente en las resistencias periféricas sino también en las pulmonares produciendo hipertensión, aumento de la presión venosa central y en cuña (123). La frecuencia y gasto cardiaco se mantienen estables cuando las concentraciones en plasma son <5 ng/ml (11).

Por sus efectos en disminuir la descarga simpática se ha cuestionado la posibilidad de usar la dexmetomidina en pacientes con deterioro cardiovascular, aunque estas propiedades pueden disminuir la frecuencia cardíaca y presión arterial con ventaja en el paciente con enfermedad isquémica coronaria al mejorar el balance aporte-consumo de oxígeno (149).

Cuando se trata de disfunción cardíaca por lo general se presta más atención a todo lo que implica función sistólica, sin embargo, la disfunción diastólica es frecuente en la población y se puede encontrar en alrededor del 64% en mayores de 65 años (149), diagnosticada antes de las cirugías está implicada en el pronóstico postoperatorio y mortalidad en los pacientes con infarto del miocardio (149-152). En pacientes con disfunción diastólica y fracción >50% sometidos a cirugía ortopédica bajo anestesia general con propofol y remifentanil, la administración de la dexmetomidina a una dosis de 1 µg/kg en diez minutos seguido de mantenimiento de 0.5 µg/kg/h por una hora produjo aumento en el uso de drogas vasoactivas y disfunción sistodiastólica bi-ventricular independiente y no relacionada a los hipnóticos y opioides utilizados (153).

La dexmedetomidina preserva el automatismo respiratorio, el volumen corriente puede disminuir, pero de manera compensatoria la frecuencia respiratoria se incrementa (154). En sujetos saludables la respiración se mantiene cuando después de dosis clínicas las concentraciones plasmáticas alcanzan hasta 5.1 ng/ml. A diferencia de otros hipnóticos y del propofol la dexmedetomidina tiene tendencia a preservar la respuesta a la hipercapnea e hipoxia así como el automatismo (22,111), pero también hay estudios que muestran una

discreta inhibición de esta respuesta cuando se alcanzan concentraciones en plasma de >0.66 ng/ml (155).

Anestesia General

Desde sus inicios la dexmedetomidina fue utilizada como sedante para uso en unidades de cuidados críticos (156,157) y posteriormente como coadyuvante en anestesia general y regional. La administración sistémica durante el transoperatorio disminuye los requerimientos de los anestésicos generales, prolonga el nivel del bloqueo sensorial de los bloqueos regionales y reduce notablemente el uso de analgésicos en el postoperatorio principalmente morfínicos hasta en un 30% (158-162).

Otras aplicaciones de la dexmedetomidina están orientadas a buscar un nivel de anestesia, pero preservando el automatismo respiratorio con analgesia y disminuyendo el uso de anestésicos y opioides como en procedimientos con fibra óptica, endoneurovasculares y craneotomías (163).

Sedación

Está determinada por su afinidad en los RA α -2A del *locus cerúleo*, uno de los lugares con mayor densidad de estos receptores en el SNC, relacionado con la vigilia y con gran actividad de receptores opioides (164,165), y donde se origina la vía descendente meduloespinal, importante regulador de la transmisión nociceptiva.

En pacientes no intubados, como parte de protocolos de sedación se ha utilizado exitosamente la dexmedetomidina para diferentes tipos de procedimientos (166-169). Combinaciones de dosis de carga de 0.5 a 6 μ g/kg por diez minutos con dosis de

mantenimiento de 0.1 a 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ han logrado mantener niveles adecuados de sedación. Evidentemente, los efectos son concentraciones-dependientes, de manera que niveles plasmáticos entre 0.2 a 0.3 ng/ml dan lugar a sedación reactiva, de 0.7 a 2.0 analgesia y sedación conciente y sedación profunda con niveles superiores a 1.9 ng/ml (16,144).

Otros efectos de la dexmedetomidina

Se le atribuye propiedades antidiuréticas y anti escalofríos con mecanismos determinados por bloqueo de la liberación de noradrenalina en el hipotálamo y a efectos en los receptores $\text{RA}\alpha\text{-2A}$ relacionados con disminución de la generación de calor, actividad metabólica e hipotermia (170,171). Puede también disminuir la salivación, motilidad gastrointestinal, liberación de renina, insulina por el páncreas y presión intraocular, así mismo aumenta la filtración glomerular, secreción de sodio y agua por el riñón (75,144,172), y en casos de isquemia e hipoxia tiene efectos de protección cardiaca, neurológica y renal (173).

Efectos adversos de la dexmedetomidina

Los efectos adversos están relacionados con su actividad en el sistema cardiovascular tales como hipertensión, hipotensión y bradicardia (107). También se pueden mencionar náuseas, vómitos, sequedad de boca, escalofríos, hiperglicemia, hipocalcemia y edema pulmonar (174).

1.2.2 Principales estudios clínicos de la dexmedetomidina

Áreas de quirófanos. En pacientes no intubados como parte de protocolos de sedación la dexmedetomidina se ha utilizado exitosamente para diferentes tipos de cirugías (166-169). Combinaciones de dosis iniciales de carga de 0.5 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ por diez minutos con dosis de mantenimiento de 0.1 a 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ han logrado mantener niveles adecuados de sedación. Evidentemente los efectos son concentración-dependientes y pueden variar dependiendo del objetivo deseado (16,144).

Estudios controlados han analizado la sedación comparando la dexmedetomidina con midazolam, demostrando que además de ser un fármaco que brinda seguridad da mayor grado de satisfacción cuando se valoró la percepción del paciente y del equipo médico después del procedimiento anestésico, principalmente por la calidad de la analgesia y menor uso de fármacos para el dolor en el perioperatorio (175).

En cuanto a sedaciones bajo anestesia espinal, la dexmedetomidina administrada en pacientes con dosis de carga de 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por diez minutos y mantenimiento posterior de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ brindó un nivel de sedación mas rápido comparado al grupo con carga inicial de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alcanzando una meseta a los 30 minutos con escala de Ramsay de 3-4 y Bis < 85 (176). La frecuencia cardiaca disminuyó en ambos grupos en todas las mediciones, y la presión arterial sistólica se incrementó en el primer grupo coincidiendo con otros estudios que demuestran que la administración rápida de dosis altas de la dexmetomidina puede producir hipertensión transitoria (177,178).

Para determinar el efecto de diferentes dosis de mantenimiento después de iguales dosis de carga de la dexmedetomidina de 1.0 µg/kg en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla bajo anestesia epidural, Ri et al. (179) administró a dos grupos dosis de 0.6 µg/kg/h (Grupo A) y 1.0 µg/kg/h (Grupo B). La oximetría de pulso no mostró cambios significativos en ambos grupos, aunque la incidencia de hipotensión y bradicardia fue del 22%, 19% y 16% y 13% respectivamente. En los grupos la estabilización de los valores del análisis bi-espectral (BIS por sus siglas en inglés de Bi Spectral Index), ocurrió a partir del minuto 80. En el grupo B se obtuvieron los valores mas bajos del BIS a pesar de que fueron de poca significancia hasta el minuto 160 (P:0.042).

Cuidados intensivos. Es frecuente la utilización de sedantes en estas áreas con objetivos claros, disminuir la ansiedad, estrés, y el consumo de oxígeno de los pacientes, ya sea por cortos o largos periodos, recomendado en guías tanto en pacientes ventilados y no ventilados mecánicamente (180,181).

En la revisión multicéntrica sistematizada de seis estudios realizada por Adams et al. (182) comparando la dexmedetomidina con midazolam y propofol, demostró efectividad, y sedación de igual calidad que los otros sedantes, otro estudio multicéntrico demostró que a los menores tiempos de destete del ventilador con la dexmedetomidina comparados a otros regímenes de sedaciones se sumó una mejor calidad de vida después del alta médica la cual fue analizada en quince aspectos durante sus vidas diarias, desde la movilidad hasta actividad sexual (183).

Posteriormente, basado en esta investigación se publicó un análisis farmaco-económico donde se pudo evidenciar ventajas desde el punto de vista costo-beneficio principalmente por los menores tiempos hasta lograr la extubación con la dexmedetomidina (182,184). Es interesante considerar que las ventajas de la sedación con propofol y midazolam en los pacientes ventilados mecánicamente se han evidenciado en aquellos con un corto tiempo de sedación (185,186), y las de la dexmedetomidina en sedaciones de > 24 horas de duración (187). Son precisamente las condiciones de larga estadia en las que los pacientes se someten a situaciones de estrés permanente, dolor, administración de múltiples fármacos, inestabilidad hemodinámica y transfusiones que pueden precipitar trastornos cognitivos en los cuales la dexmetomidina puede tener ventajas por sus efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, a diferencia de aquellos sedantes que actúan a nivel de receptores GABA (188-190), preservando el sueño fisiológico de ojos con movimientos rápidos (REM, por sus siglas en inglés de Rapid Eyes Movement), factor importante para mantener el eje hipotálamo-pituitario y atenuar la respuesta antiinflamatoria y resistencia a la insulina que son afectados por los sedantes convencionales (191,192).

Además de sedantes, es frecuente la necesidad de analgésicos en el paciente crítico (193), puesto que en estas áreas se realizan diariamente procedimientos que ocasionan dolor, y este es precisamente el síntoma número uno que los pacientes recuerdan durante su estadía en UCI (193). Por sus efectos supraespinales, espinales y periféricos (107,194,195), la dexmetomidina ha demostrado ser efectivo en disminuir los requerimientos de opioides en estas unidades (196), favoreciendo la recuperación del

automatismo respiratorio de los pacientes en proceso de extubación (197).

En pacientes con inestabilidad hemodinámica importante donde el soporte simpático es vital para mantener el tono vascular y frecuencia cardíaca como en el shock séptico, el efecto que produce la administración de la dexmedetomidina, como hipotensión y bradicardia puede tener efectos negativos donde el riesgo sería mayor que el beneficio (74,144).

Las guías actuales referentes para sedación en áreas de cuidados intensivos acuerdan que, comparando a las benzodiazepinas, la dexmedetomidina tiene mayores ventajas sobre cualquier consecuencia previsible (198), y comparada al propofol indican que esta no debe ser utilizada en caso de sedaciones profundas, con o sin relajantes neuromusculares y que las consecuencias indeseables del uso de los dos fármacos ocurren por igual (198). Estas guías recomiendan el uso de la dexmedetomidina para sedación en pacientes con delirio no relacionado a benzodiazepinas o síndrome de abstinencia por alcohol preferentemente a otros ansiolíticos. Tratando de preservar el deterioro cognitivo, está comprobado en base a estudios en modelos animales que los dos únicos fármacos utilizados en sedación y anestesia que no producen neurodegeneración son los opioides y dexmedetomidina (199).

1.2.3 Infusiones de anestésicos

Con las técnicas de administración de anestésicos intravenosos manual y controlada buscamos un efecto clínico, pero con varios parámetros a considerar. En la modalidad TCI la infusión es asistida

por una bomba con un programa que imita la farmacocinética del fármaco y que al introducir datos como sexo, edad, estatura y peso del paciente se puede lograr una determinada concentración en plasma (Cp) y receptor (Ce), la cual es predecible por modelos farmacodinámicos (PD) y farmacocinéticos (PK) tri-compartamentales (173,200). En la forma manual el anestesiólogo controla la infusión sin considerar otro parámetro más que el peso del paciente ajustando la dosis de acuerdo a la edad.

Estudios randomizados han valorado las dos formas de infusión y han mostrado diversos resultados, con la tendencia que en la modalidad TCI puede haber mayores costos marginales del hipnótico, pero con menor intervención de parte del anestesiólogo para modificar las dosis (91,201). A diferencia del propofol, para la dexmedetomidina la administración es manual, pero se han utilizado y se están desarrollando programas farmacocinéticos más sensibles para su administración (202,203).

1.3 VALORACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO. LA CLASIFICACIÓN ASA

En 1941, la clasificación ASA del estado físico fue creada por la Sociedad Americana de Anestesiología (204), la misma que más tarde se transformaría en la ASA actual. Esta clasificación tiene como propósito brindar una orientación al médico sobre el grado o estadio de enfermedad de un paciente previo a un procedimiento quirúrgico.

En 1963, la ASA propuso la clasificación con 5 estadios, pero luego se adoptó un sexto (Tabla 1). En la actualidad la valoración ASA es una escala aceptada mayormente por los anestesiólogos a todo nivel, en los hospitales como también en el proceso de entrenamiento

de residentes al poder encasillar a cada paciente de acuerdo a sus condiciones generales que darán una guía sobre la conducta a seguir en quirófano.

Tabla 1: Valoración ASA del riesgo anestésico.

Valoración ASA	
Puntuación	Estado Clínico
1	Individuo sano
2	Enfermedad sistémica moderada.
3	Enfermedad sistémica severa
4	Enfermedad sistémica severa que es amenaza constante para la vida.
5	Persona moribunda que no se espera que sobreviva sin la operación
6	Persona declarada en muerte cerebral cuyos órganos están siendo removidos con fines de donación

1.4 VALORACIÓN DEL NIVEL DE SEDACIÓN. LAS ESCALAS DE SEDACIÓN.

Lograr un nivel de sedación para cada paciente es un proceso complejo, puesto que partimos de la ansiólisis a la sedación consciente donde el paciente está sedado, pero despierta fácilmente, y luego a la posibilidad de sedación profunda donde el paciente despierta al estímulo doloroso.

En medicina al igual que en otros campos podemos analizar con más precisión lo que podemos medir, por lo que la determinación del nivel de sedación es fundamental para evitar niveles superficiales o profundos que puedan afectar la seguridad y el rápido despertar del paciente.

La evaluación clínica es el determinante cualitativo del efecto de los sedantes e hipnóticos en el SNC, esta puede realizarse mediante

escalas, las más utilizadas son las de Ramsay (211) y la Evaluación del Observador de la Escala de Alerta / Sedación (OAA/S por sus siglas en inglés de Observer's Assessment Of Alertness/Sedation Scale) (212), en esta última es necesaria la estimulación del paciente con el llamado, moviéndolo o estimulándolo lo cual afecta el nivel de sedación que buscamos. Otras escalas son las de la ASA y la de la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA por sus siglas en inglés de European Society of Anesthesiology)

En técnicas de Cuidados Anestésicos Monitorizados la monitorización debe ser efectiva, aplicable, no invasiva y económica (213), esto hace que sea aceptada por el personal y pacientes y que sea viable y sustentable a través del tiempo.

1.4.1 Escala de Ramsay

En 1974 Ramsay et al. (103), propuso inducir a los pacientes de cuidados intensivos a sedación controlada y valorarlos en una escala, la misma que consideraba una puntuación de 1 a 6 de acuerdo a si los pacientes se encontraban ansiosos o simplemente no respondían a estímulos de parte de la persona que estaba valorándolos en su cabecera (Tabla 2).

En anestesiología, debido a que manejamos diferentes estadios de hipnosis para diferentes intervenciones la escala es utilizada como un referente diario cuando queremos valorar objetivamente el nivel de sedación tanto para procedimientos diagnósticos como quirúrgicos.

Tabla 2: Escala de Ramsay.

Puntuación	Estado
1	Ansioso
2	Coopera, tranquilo
3	Responde a órdenes
4	Ligera respuesta a estímulo
5	Poca respuesta a estímulo
6	No respuesta a estímulos
5	Poca respuesta a estímulo
6	No respuesta a estímulos

1.4.2 Escala ASA

La ASA tiene definiciones sobre sedación que van desde mínima, moderada y profunda hasta el estado de anestesia general donde en cada situación observa variables como estado de alerta, vía aérea, ventilación espontánea y función cardiovascular, aunque sin puntuación para cada uno de los estadios (Tabla 3) (214).

Tabla 3: Niveles de sedación ASA.

	Sedación mínima Ansiólisis	Sedación Moderada Analgesia	Sedación Profunda Analgesia	Anestesia General
Respuesta dealerta	Respuesta normal a la estimulación verbal	Respuesta a estimulación verbal o táctil	Respuesta ante insistencia o estímulo doloroso	Sin respuesta aún ante estímulo doloroso
Vía aérea	No se afecta	No se requiere de intervención	La intervención puede ser requerida	Se requiere intervención
Ventilación espontánea	No se afecta	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente inadecuada
Función cardiovascular	No se afecta	Generalmente se mantiene	Generalmente se mantiene	Puede verse afectada

1.4.3 Escala ESA

La Sociedad Europea y la Junta Europea de Anestesiología (ESA y EBA por sus siglas en inglés de European Society of Anesthesiology y European Board of Anesthesiology) en sus guías para sedación en procedimientos basadas en una modificación de la Escala de Ramsay define los estadios de sedación que considera importantes para identificar a los pacientes que van a requerir manejo por el anestesiólogo (Tabla 4) (215).

Tabla 4: Niveles de sedación ESA/EBA.

Estadio	Nivel de sedación
1	Despierto
2	Soñoliento
3	Aparentemente dormido, pero despierta al estímulo verbal
4	Aparentemente dormido, pero responde a estímulos físicos estandarizados
5	Aparentemente dormido, pero responde a estímulo físico intenso (comatoso)

1.5 VALORACIÓN DEL NIVEL DE SEDACIÓN. LA MONITORIZACIÓN DEL NIVEL DE SEDACIÓN

1.5.1 Análisis Bi-espectral (BIS)

El despertar inadvertido, recuerdos y la sedación inadecuada durante las intervenciones quirúrgicas son eventos que se pueden presentar (212,213). En 1960 la incidencia de estos eventos en anestesia general era del 1.2%, en la actualidad gracias a los recursos que disponemos son menores al 0.1%, pero cuando ocurren siguen siendo un problema significativo, que deteriora significativamente la

calidad del proceso y la satisfacción del paciente (212,213,216). Estos factores deben de considerarse también en los casos de CAM y son el resultado de elementos que dependen de las características propias del paciente como dosis, metabolismo, eliminación del anestésico, ingesta de ansiolíticos o resistencia individual a depresores centrales y fundamentalmente a inadecuada valoración clínica (212,213,216).

Los hipnóticos, sedantes u opioides afectan la frecuencia y amplitud de las ondas del EEG, lo que al ser analizado y procesado con un index numérico nos da un número que es el índice bi-espectral (BIS por sus siglas en inglés de Bi Spectral Index, BISTM, Covidien, Medtronic Parkway Minneapolis, USA). Usando esta técnica permite determinar cuantitativamente el nivel de consciencia en el que se encuentra el paciente. En un rango de 0 (actividad isoelectrica) a 100 (despertar) el BIS refleja ausencia y mayor actividad cerebral detectada por el EEG. Se considera que entre 40 a 60 es el nivel adecuado de inconsciencia durante anestesia general que disminuye las posibilidades de despertar y recuerdos, con rangos aceptables entre 70 a 90 en caso de sedación (Tabla 5) (217).

Los valores del BIS son el resultado de una base de datos de más de 1500 fármacos anestésicos trasladados de estadíos no lineares que es el EEG a valores no lineares como es el BIS, que se relaciona con niveles plasmáticos de fármacos de los grupos mencionados. En momentos de cambios bruscos del estado hipnótico, tanto en la profundización como en el despertar los valores del BIS pueden sufrir un retraso de 5 a 10 segundos (217).

Tabla 5: Rango de índice BIS: Relación entre el estado clínico y el EEG.

Valores BIS	Estado clínico
100	Despierto. ✓ Responde a órdenes de voz
80	Sedación ligera o moderada ✓ Pueden responder a voz alta o ante insistencia de movimientos
60	Anestesia general ✓ Baja probabilidad de memoria explícita ✓ No respuesta a estímulo verbal
40	Hipnosis profunda
20	Supresión de ráfagas
0	EEG plano

Algunos monitores de BIS incluyen también electromiografía (EMG) para reconocimiento de artefactos, la utilidad radica en que la actividad muscular detectada por los sensores en la región frontal de los pacientes refleja respuesta somática a la percepción nociceptiva como consecuencia de inadecuada analgesia.

Por la asociación entre depresión respiratoria y profundidad de la sedación la incidencia de apnea durante CAM es alta y está relacionada con valores bajos de BIS (217,218). La correlación de BIS con otras escalas como la OAA/S no es tan consistente, mas no así con la escala de Ramsay (38, 219-221).

1.5.2 Capnografía

En cirugías que se requieren técnicas de sedación es importante la capnografía obtenida en la respiración espontánea (PetCO₂ por sus siglas en inglés de End-tidal CO₂ Pressure). En el caso de pacientes que reciben hipnóticos se debe de monitorizar la respiración con capnografía puesto que la pletismografía detecta únicamente el movimiento torácico, que se puede dar aún en caso de obstrucción de

la vía aérea. La capnografía valora cuantitativa y cualitativamente la ventilación y es de gran ayuda en los pacientes que sufren de apnea del sueño, y obstrucción de la vía aérea.

La revisión del ASA de pacientes sometidos a CAM que presentaron morbi-mortalidad importante con implicaciones legales consecuentes mostró que en el 21% la causa fue depresión respiratoria a consecuencia del uso de sedantes e hipnóticos que ocurrieron preferentemente en edades extremas de la vida (36,222).

Utilizando los bloqueos neuroaxiales que son técnicas seguras, hay pacientes que pueden ser susceptibles de complicaciones perioperatorias como por ejemplo aquellos que sufren de apnea del sueño (223), evidentemente estas complicaciones son menores comparadas a los que reciben anestesia general o neuroaxial combinadas, pero son posibles por lo que se debe de monitorizar con los mayores recursos que podamos si los pacientes están recibiendo hipnóticos.

La monitorización con capnografía es un estándar para anestesia general, sin embargo, en los CAM tiene carácter de alta recomendación en la mayoría de los pacientes (224), y debido al creciente número de procedimientos más complejos con el fin de mejorar la seguridad en las técnicas ya se está incluyendo como parte de protocolos intra y extraquirófanos.

En la sedación para procedimientos terapéuticos o quirúrgicos, las guías de la ASA, ESA, y británicas recomiendan que debe usarse porque detecta tempranamente problemas en la ventilación (ESA: Muy buen consenso: nivel de evidencia A: fuerte grado de recomendación) (225-227).

Para ver la utilidad de este recurso, Soto et al. (228) demostró que, en pacientes sedados, 10 de los 39 hicieron apneas de > 20 segundos, y en ninguno de los casos los pacientes estaban considerados preoperatoriamente de riesgo por apnea del sueño. En estos casos la detección temprana de apnea no fue alterada por modificaciones en el flujo de oxígeno en la cánula nasal.

La importancia de la capnografía radica en que hay evidencia de que esta detecta más tempranamente depresión respiratoria que la oximetría de pulso (229-231).

1.6 DELIRIO, AGITACIÓN E HIPNÓTICOS

El delirio postoperatorio (DPO) es un desorden cerebral agudo caracterizado por alteración en el nivel de consciencia, déficit de memoria con trastornos en la percepción y disminución en la capacidad para mantener la atención, se presenta en las primeras 12 horas, se resuelve usualmente en 48 horas (232-235) y representa la complicación cognoscitiva postoperatoria más frecuente en el adulto mayor (236). La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es el segundo de los deterioros cognitivos postoperatorios que a diferencia del delirio se presenta días o semanas después del procedimiento quirúrgico y se caracteriza por alteraciones en la memoria, comprensión del lenguaje e integración social (237-239). Hay que distinguir el DPO del delirio emergente de la anestesia general en que este último se observa inmediatamente al despertar, usualmente en los adolescentes con una incidencia del 8 al 20% y está asociada a características de la personalidad del paciente y a cierto grado de inmadurez neuro-vegetativa, probablemente por inhibición de vías

inhibitorias que se recuperan al final de la cirugía después que se recuperan las vías excitatorias (240-242).

Los trastornos confusionales son más susceptibles de desarrollarse en los ancianos (243), como resultado de los cambios fisiopatológicos propios de la edad, disminución del número de neuronas e interconexiones neuronales sumados a factores del perioperatorio como transfusiones, depresión y estadía en UCI (243-246).

En estos pacientes la prevalencia general de DPO va del 10 al 37% (247-248), variando del tipo de estudio y cirugía del 0 al 73% (182) con recuperación del 40 al 60%, quedando del 1 al 10% de los casos con alteraciones cognitivas permanentes (249,250). La DCPO ha sido relacionada más al tipo de cirugía y factores perioperatorios que al tipo de anestesia en sí (251), la incidencia es del 25.8% en la primera semana y 9.9% en los tres meses después de la cirugía (236,251).

La etiología del DPO es compleja, multifactorial y puede ser precipitada por situaciones como estrés, traumatismos e hipoxemia, produciendo liberación de sustancias neuroinflamatorias que modifican la transmisión neuronal (252-255), con impacto en la capacidad funcional, estancia, costos intrahospitalarios, marco familiar y mortalidad, fundamentalmente en los pacientes vulnerables (256-261).

Por sus efectos centrales se ha tratado de demostrar si la anestesia general estaría implicada en el desarrollo de DPO, lo cual hasta ahora no está del todo aceptado, así como es difícil relacionar la anestesia regional con disminución de su incidencia principalmente en

cirugía ortopédica (262-264), lo que si se ha podido demostrar es que el uso del BIS en el transoperatorio disminuye la incidencia de DPO (259,260) , y que hay una asociación entre DPO y sedación profunda (BIS < 50) cuando se administró propofol en pacientes sometidos a cirugía de cadera (265), pero no así cuando se utilizaron inhalatorios en anestesia general sugiriendo un efecto neuroprotector de estos agentes (266), otros estudios indican que mas que la técnica anestésica autilizada son mas importantes la magnitud de la cirugía o la enfermedad concomitante en el efecto de producir DPO (263,267).

La administración de fármacos que tienen efecto en bloquear el sueño REM han sido señalados como factores que pueden producir DPO, principalmente sedantes y opioides (233-235,263,268-270).

En el postoperatorio de cirugía cardiaca, la administración de la dexmedetomidina versus propofol disminuyó la incidencia de DPO de 31.5 a 17.5% (247), efectos profilácticos que han sido sustentados por otros estudios (244,271). El uso de benzodiazepinas como midazolam ha estado asociada a DPO, no con su uso aislado en el pre o transoperatorio, pero si al uso continuo y prolongado en cuidados intensivos (262,269).

Respecto a los analgésicos de uso frecuente no se ha encontrado relación de opioides como factor precipitante de delirio en el adulto mayor, las evidencias de contraindicaciones relativas con el uso de tramadol son observacionales, aisladas, de bajo poder estadístico y con definiciones imprecisas de delirio, trastornos cognitivos y comorbilidad (271-274). Grandes series de pacientes mayores de 65 años muestran la utilidad del uso de tramadol demostrando incluso que a

excepción de la meperidina, la hidromorfona y el fentanilo tienen efectos protectores en producir delirio (275,276).

En la actualidad no hay datos convincentes de que el riesgo de aparición de DPO esté relacionado al tipo de opioide, lo que si está demostrado es que el dolor agudo tanto antes como después de la cirugía incluidos el dolor neuropático son factores de riesgo (277), es decir el delirio no es el resultado del uso de estos fármacos sino más bien del dolor inadecuadamente tratado.

En el diagnóstico especializado de trastornos cognitivos se toma como referencia los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos mentales (DSM IV TR por sus siglas en inglés de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition-Revised), Mini Examen del Estado Mental y Método para la Evaluación de la Confusión (MMSE y CAM por sus siglas en inglés de Mini Mental State Examination y Confusion Assesment Method respectivamente (214-216,243,278,279), de estos el que mas se utiliza para valoración postquirúrgica es el CAM. Para pacientes en cuidados intensivos hay una versión del CAM adaptada, el CMA-ICU (Por sus siglas en inglés de Confusion Assesment Method-Intensive Care Unit) (235,280-282).

Por lo complejo del uso del CAM, aún en su forma abreviada, es recomendable buscar previamente alteraciones cognitivas con los Indicadores Tempranos de Delirio (ITD), y si son evidentes, entonces utilizarlo (282) (Anexo VIII).



2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 HIPÓTESIS

La dexmedetomidina, es un fármaco eficaz y seguro para sedar a los pacientes sometidos a cirugía protésica de cadera y rodilla bajo anestesia locoregional, comparado con el propofol.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivos primarios

Valorar si la dexmedetomidina permite alcanzar el nivel de sedación y no es inferior al propofol, en pacientes sometidos a cirugía de cadera y rodilla bajo anestesia neuroaxial, de forma segura desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio.

2.2.2 Objetivo secundario

Valorar si la dexmedetomidina no es inferior al propofol en la situación clínica del enfermo sometido a cirugía de cadera y rodilla bajo anestesia neuroaxial.

2.3 JUSTIFICACIÓN

La realización del presente estudio tiene sus bases de acuerdo a sus características de razonable, factible y cuantificable.

Razonable: En cirugía ortopédica las técnicas anestésicas neuroaxiales son excelentes opciones, brindan seguridad y facilidad para los procedimientos realizados por los cirujanos, sin embargo, es recomendable proporcionar confort al paciente, por lo que una adecuada sedación atenúa eficientemente los factores externos que causan estrés, tensión y que influyen en la morbilidad peri-operatoria así como también en el resultado quirúrgico y evolución posterior.

Factible: Estas cirugías se realizan frecuentemente en nuestro hospital, hay disponibilidad de fármacos, insumos, equipo médico, tecnología, así como del personal necesario que pueda trabajar con los pacientes.

Cuantificable: El nivel de sedación es posible determinarlo por métodos cuantitativos y cualitativos que nos dan un referente para el estudio.

2.4 BENEFICIOS POTENCIALES

Para los pacientes. Son directos y con riesgos mínimos pues se van a utilizar medicamentos ya probados que le van a dar tranquilidad y confort durante las operaciones.

Para la comunidad. Pues gracias a este aporte se establecerán protocolos y recomendaciones de manejo, teniendo los futuros pacientes una mejor calidad en la atención médica ofreciendo la posibilidad de operarse en mejores condiciones.

Para los médicos. Tendrán el beneficio de conocer más sobre estos fármacos, de las dosis óptimas necesarias que brindarán una

adecuada sedación con la menor posibilidad de efectos adversos y complicaciones.

Para la medicina y la ciencia. Ayudará a comprender mejor el comportamiento de los fármacos sedantes y su efecto en los pacientes.

2.5 CONFLICTO DE INTERESES

El investigador al igual que sus colaboradores declaran no tener conflictos con empresas o instituciones que afecten o influyan el presente estudio, resultados, conclusiones y recomendaciones finales.

2.6 FINANCIACIÓN

Los costos relacionados a la planificación, desarrollo, y análisis del estudio son asumidos por el investigador principal.



3 PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO, MUESTRA.

3.1.1 Tipo de Estudio

Estudio randomizado, prospectivo, longitudinal y comparativo. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de nuestro hospital (Anexo I), de acuerdo a la Declaración de Helsinki y Guías GCP vigentes (OIH, CIOMS, OMS) de programas de investigación en humanos (283-285).

En todos los pacientes se utilizó la hoja de Check List Programa Cirugía Segura Salvan vidas OMS-HCK (286). Ver Anexo II.

3.1.2 Criterios de Inclusión

La inclusión de los pacientes en el estudio, se realizó si cumplían los siguientes criterios:

1. Mayores de 18 años.
2. Riesgo ASA I/II.
3. Sometidos a cirugía programada, protésica de rodilla o cadera bajo anestesia conductiva espinal.
4. Sin antecedentes de alergias a los anestésicos locales o fármacos sedantes incluidos en el protocolo.

5. Cirugía de carácter electiva programada.
6. Pacientes que acepten la técnica anestésica propuesta, así como el estudio.

3.1.3 Criterios de Exclusión

1. Pacientes con un riesgo ASA de III o más.
2. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios, aunque hubieran sido suspendidos con o sin terapia puente.
3. Tratamiento crónico con opioides o depresores del sistema nervioso central.
4. Antecedentes de accidente cerebrovascular
5. Antecedentes psiquiátricos.
6. Pacientes que hubieran tomado medicación antihipertensiva en las 2 horas previas a la realización del bloqueo.
7. Cualquier situación que impida la realización de la técnica anestésica
8. Antecedentes de EPOC.
9. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo 40%.
10. Historia de apnea del sueño.
11. Obesidad, con un peso real un 50% mayor que el peso ideal.
12. Rechazo del paciente a la técnica anestésica propuesta.
13. Rechazo del enfermo a participar en el estudio.

3.1.4 Criterios de abandono del estudio

3.1.4.1 Durante la cirugía

1. Complicaciones quirúrgicas graves.
2. Cambio de técnica anestésica o adición de fármacos no incluidos en el protocolo que tenga influencia en el sensorio y su valoración.
3. Cambios hemodinámicos sostenidos (PAM $<20\%$ del basal) y que no puedan ser mejorados por más de 10 minutos de acuerdo a las recomendaciones establecidas en el protocolo de manejo intraoperatorio.
4. Efectos depresores respiratorios que lleven a disminución sostenida de la frecuencia respiratoria ($< 25\%$), con repercusión en la saturación de oxígeno (SatO₂ $< 10\%$ del basal), y PetCO₂ ($> 25\%$).
5. Nivel de sedación difícil de manejar o excitación

3.1.4.2 En el postoperatorio

1. Complicaciones postoperatorias graves, que precisen reintervención o el uso de fármacos no incluidos en el protocolo que tengan influencia en el sensorio y su valoración.
2. Necesidad de analgesia suplementaria con opioides intravenosos.
3. Cambios hemodinámicos sostenidos (PAM $<20\%$ del basal) y que no puedan ser mejorados por más de 10 minutos de

acuerdo a las recomendaciones establecidas en el protocolo de manejo intraoperatorio.

4. Efectos depresores respiratorios que lleven a disminución sostenida de la frecuencia respiratoria ($< 25\%$), con repercusión en la saturación de oxígeno (SatO₂ $< 10\%$ del basal), y PetCO₂ ($> 25\%$).
5. Nivel de sedación difícil de manejar o excitación.
6. Datos incompletos en la hoja de recogida de datos.

3.1.5 Diseño de la Muestra

El estudio se realizó en el Hospital Clínica Kennedy, Departamento de Anestesiología de la ciudad de Guayaquil, Ecuador y la muestra quedó conformada por todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron los criterios de exclusión descritos, que de manera consecutiva ingresaron al servicio de Ortopedia y Traumatología para ser intervenidos de cirugía protésica de rodilla y cadera entre el 1 de septiembre del 2015 y el 30 de noviembre del 2016.

3.1.6 Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó aplicando la siguiente fórmula a partir de una población finita donde: N = tamaño de la población, Z = nivel de confianza, p = probabilidad de éxito, q = probabilidad de fracaso, d = precisión/error máximo, n = tamaño de la muestra.

$$n = \frac{NZ\alpha^2pq}{d^2(N-1) + Z\alpha^2pq}$$

<i>N</i>	721	
<i>a</i>	0.05	
<i>Z_a</i>	1.959964	
<i>p</i>	0.5	
<i>q = 1-p</i>	0.5	
<i>d</i>	0.0552	
<i>n</i>	218.1649	<i>N = 219</i>

3.1.7 Método de Selección

Se incluyeron los pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección e inclusión, aceptaron y firmaron el consentimiento informado institucional, del procedimiento anestésico y del estudio (Ver Anexo III).

Los pacientes fueron asignados consecutivamente al Grupo A (Propofol N:104) y al Grupo B (Dexmedetomidina N:115), de acuerdo al último dígito de la historia clínica de ingreso, números pares (propofol) e impares (dexmedetomidina).

3.2 PROTOCOLO ANESTÉSICO

3.2.1 Valoración preanestésica

Los pacientes fueron entrevistados previamente y evaluados mediante la correspondiente valoración preanestésica, siguiendo los protocolos de nuestra institución. Se clasificó su riesgo anestésico, se les explicó el estudio clínico y se pidió su participación en el mismo. Los pacientes firmaron el consentimiento para la realización de la técnica anestésica y para la participación en el estudio.

Ninguno de los pacientes fueron premedicados con sedantes o depresores del sistema nervioso central. El periodo de ayuno fue de 6 y 2 horas para sólidos y líquidos claros respectivamente.

3.2.2 Profilaxis antibiótica y rehidratación

Los pacientes recibieron 1 g. de cefazolina como profilaxis antibiótica, tras la canulación de la vía venosa mediante catéter periférico del calibre 18 ó 20G.

La rehidratación se realizó por la misma línea venosa, con solución salina al 0,9% con una administración de volumen de 3-5 ml/kg/h.

3.2.3 Anestesia quirúrgica

Tras la correspondiente oxigenación, con canula nasal y administración de O₂ a 2 l/min, se monitorizó el enfermo mediante ECG, PNI, FC, FR, PetCO₂, SatO₂, BIS.

Los monitores utilizados fueron: Lifescope Series 3000 Nihon Kohden TM. (Nihon Kohden Corporation.Tokyo, Japan). BIS TM (Covidien, Medtronic parkway Minneapolis, USA).

La técnica anestésica fué en todos los casos bloqueo neuroaxial espinal lumbar en espacios L3-L4 o L4-L5 con bupivacaina al 0.5% hiperbara con dosis de 10 a 15 mg. La punción se realizó con agujas quincke 27G o sprotte 29G.

En los casos en que se esperaba un tiempo quirúrgico mayor de tres horas se hizo el bloqueo con equipo Espocan Braun ®, dejando catéter epidural para la posibilidad de administrar dosis adicionales de anestésicos. No se utilizaron opioides ni intradurales ni epidurales.

3.2.4 Administración de la sedación intraoperatoria en función de los grupos

Después de confirmar el nivel anestésico adecuado en T10 con estimulación térmica, se procede a administrar la primera dosis del hipnótico de acuerdo al protocolo (Anexos IV, V, VI).

Grupo A. Propofol (PRO) (DiprivanTM, Aztra Zeneca, Cambridge, UK). Las infusiones iniciales fluctuaron entre 2.0 a 4.0 µg/ml (TCI) seguidas de dosis de mantenimiento de 0.5 a 2.5 µg/ml, ajustada para obtener un nivel de sedación Ramsay de 3 - 4.

Grupo B. Dexmedetomidina (DEX) (PrecedexTM, Hospira Inc., Lake Forest, IL USA). Se empezó con dosis de 0.5 a 1.5 µg/kg por 10 minutos, seguidas de dosis de mantenimiento de 0.5 a 1.5 µg/ml reglada de acuerdo a la edad y con ajustes para lograr un nivel de sedación Ramsay 3 - 4.

Para la administración de los fármacos, se utilizaron las siguientes bombas de infusión: InfusomatTM Space B (Braun Melsungen AG, Germany), Baxter ColleagueTM CX. (Deerfield, Illinois, USA), Fresenius InjectomatTM Agila. (Bad Homburg, Germany).

3.2.5 Control de la sedación

Se consideró como estado de sedación óptima, al estado de somnolencia trans-operatoria en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica con objetivo de sedación de 3 a 4 en la Escala de Ramsay (Anexos V, VI).

El primer registro de variables se realizó una vez que el paciente llegó a quirófano y fue considerado como el basal referente para las siguientes mediciones.

Los registros posteriores se realizaron cada 10 minutos, las dosis fueron ajustadas de acuerdo a las variables y a las recomendaciones de acuerdo al nivel de sedación observado.

En caso de sedación insuficiente la opción fué administrar adicionalmente midazolam 0.04 mg/kg en una dosis y hasta 0.2mg/kg en un periodo de 30 minutos, y analizar luego la exclusión del paciente del estudio. Para refuerzo de la analgesia se utilizó remifentanilo 0.1 µg/kg/minuto.

Eficacia de la sedación

Es el nivel de consciencia obtenido con somnolencia que facilite los procedimientos quirúrgicos programados con menores efectos adversos.

Dimensión de la Variables:

Objetiva. Indicador: Monitorización del índice Bi - Espectral (BIS)

Subjetiva. Indicador: Escala de Ramsay

3.2.6 Analgesia postoperatoria

Para el control del dolor post operatorio y dependiendo del tiempo quirúrgico y antecedentes de intolerancia de los pacientes a opioides débiles se administró una infusión intravenosa de tramadol

300 mg más ketorolaco 60 mg o fentanilo 500 µg en 250 ml de solución salina al 0,9% a una velocidad de 8 a 12 ml/h.

Los pacientes con cateteres peridurales recibieron una infusión de bupivacaina simple al 0.75%, 40 ml más fentanilo 500 µg en 250 ml de solución salina al 0,9%, a una velocidad de 8 a 12 ml/hora.

Las infusiones se administraron a travez de bombas de infusión CADD[®] - LEGACY PCA (Smiths Medical, Dublin, USA).

En las artroplastias de rodilla y antes del cierre de la incisión se infiltró una solución con bupivacaina simple al 0,5% (20 ml), y 10 mg de morfina más solución salina al 0,9% hasta completar 40 ml en total.

3.2.7 Delirio y agitación postoperatoria

Durante las primeras 48 horas en una frecuencia de dos veces a día, en horario de 08:00 a 10:00 hrs y de 18:00 a 20:00 hrs se hizo seguimiento y evaluación de los pacientes utilizando en primer lugar los Indicadores Temprano de Delirio ITD y si el paciente presentaba signos y expresiones de delirio se aplicó el Cuestionario Abreviado CAM (Anexos VII, VIII, IX).

3.2.8 Hospitalización

Como parte del protocolo quirúrgico los pacientes sometidos a prótesis de cadera y de rodilla no complicada permanecieron en el hospital 3 y 4 días respectivamente hasta su alta definitiva.

3.3 RECOGIDA Y ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

3.3.1 Parametros no variables

Edad: Años

Peso: kgs

Sexo: Masculino/femenino

Talla: cms

Tipo de Cirugía: Cadera/rodilla

3.3.2 Parametros variables

BIS: Análisis bi-espectral

CD: Número de cambio o reajuste de dosis

Edad: Años

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

Grupo: A-Propofol (PRO)/B- Dexmedetomidina(DEX)

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

PAS: Presión arterial sistólica

PetCO2: Presión parcial de dióxido de carbono exhalado

Peso: kgs

Ramsay: Escala de Ramsay

SatO2: Oximetría de pulso

3.3.3 Seguridad de los fármacos

Es la determinación de los efectos adversos en relación con los terapéuticos.

Dimensiones de las Variables:

Objetiva. Indicador: Monitor hemodinámico no invasivo, oxímetro de pulso, capnógrafo.

Subjetiva. Indicador: Estado clínico de los pacientes

Variables relacionadas

PAS: Presión arterial sistólica

PAM: Presión arterial media

PAD: Presión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

SatO2: Oximetría de pulso

BIS: Análisis bi-espectral

PetCO2: Presión parcial de dióxido de carbono exhalado

Ramsay: Escala de Ramsay

ITD: Indicadores Tempranos de Delirio

CAM: Método para la Evaluación de la Confusión/Delirio

Parámetros a mantener durante la infusión:

- **Cardiovasculares:**

Presión arterial media PAM > 65 mmHg o 80% del valor basal

Frecuencia cardiaca > 45 por minuto

- **Respiratorios:**

Frecuencia respiratoria > 10 por minuto

Capnografía PETCO₂ < 40 mmHg

- **Pulsoximetría:**

Desde 98% o disminución de hasta < 2% del basal

Complicaciones:

- Bradicardia: < 45 latidos por minuto
- Hipotensión: Presión arterial media PAM < 65 mmHg o 80% del valor basal
- Depresión respiratoria: < 10 respiraciones por minuto
- Anafilaxia: presencia de signos y síntomas clínicos
- Tratamiento de acuerdo a protocolo trans - operatorio

3.3.4 Eficacia de los fármacos

Es la capacidad de los hipnóticos para llegar a lograr el estado de somnolencia o sedación esperada con menores efectos adversos.

Dimensiones de las variables:

Objetiva. Indicador: Monitorización del Índice Bi-espectral (BIS)

Subjetiva. Indicador: Escala de Ramsay

Variables relacionadas

PAS: Presión arterial sistólica

PAM: Presión arterial media

PAD: Presión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

SatO2: Oximetría de pulso

BIS: Análisis bi-espectral

PetCO2: Presión parcial de dióxido de carbono exhalado

Ramsay: Escala de sedación de Ramsay

Parámetros a mantener durante la infusión:

Cardiovasculares:

- Presión arterial media >65 mmHg o 80% del valor basal
- Frecuencia cardiaca >45 por minuto

Respiratorios:

- Frecuencia respiratoria > 10 por minuto
- Capnografía PETCO2 < 40 mmHg

Pulsoximetría

- Desde 98% o disminución de hasta $<2\%$ del basal

Sedación:

- Ramsay: 3 – 4

Complicaciones:

- Bradicardia: < 45 latidos por minuto
- Hipotensión: Presión arterial media PAM < 65 mmHg o 80% del valor basal
- Depresión respiratoria: < 10 respiraciones por minuto
- Anafilaxia: presencia de signos y síntomas clínicos
- Tratamiento de acuerdo a protocolo trans-operatorio

3.4 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Se utilizará en el quirófano y postoperatorio con las variables establecidas en el diseño del estudio (Anexos IV, V, VI, VII).

3.4.1 Procesamiento de datos

- Se elaboró una hoja de datos en Excel donde constaron los datos del paciente, cirugía, historia clínica y variables (Anexo X).
- Una vez que el paciente llegó a reunir los criterios de inclusión, así como también la comprobación del consentimiento informado para el estudio, se procedía a llenar la ficha con los datos de la historia clínica.
- Al llegar al quirófano se registró las variables desde el inicio que fueron consideradas como basales, posteriormente las

mismas se registraron cada 10 minutos hasta concluir la cirugía.

- Un asistente anotó las variables partiendo de la instalación del bloqueo considerado como sus valores basales (minuto 0) cada 10 minutos hasta la suspensión de la infusión.
- De acuerdo a las recomendaciones sobre efectos hemodinámicos se administraron los fármacos del caso.
- Desde el postoperatorio inmediato y durante las siguientes 72 horas se hizo la observación y valoración de delirio.

3.4.2 Recolección de datos

Las fichas se archivaron con los datos de acuerdo al orden de selección de los pacientes y al grupo de investigación al que pertenecían.

3.4.3 Revisión de hojas de datos

Se comprobó que estaban completas, debidamente llenas, claras y que eran aptas para el ingreso de información.

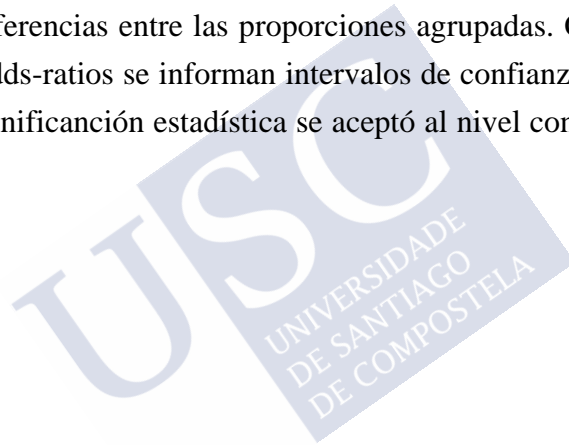
3.4.4 Tabulación

De las hojas se obtuvieron los datos para ser tabulados por variable.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó usando SPSS versión 24. Los análisis univariados compararon un rango de variables por grupo. Se usó la prueba t para examinar las diferencias entre las medias del grupo cuando los datos se distribuyeron normalmente y cuando no se usó la prueba de Mann – Whitney y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Para todos los demás análisis se usaron pruebas de chi-cuadrado para examinar las diferencias entre las proporciones agrupadas. Cuando se presentan los odds-ratios se informan intervalos de confianza del 95% y el nivel de significación estadística se aceptó al nivel convencional de $p < 0,05$.



4 RESULTADOS

En 219 pacientes se estudió el efecto del hipnótico dexmetomidina versus el grupo de control dado por propofol. Se realizaron mediciones de 10 variables en intervalos de 10 minutos cada una, las mismas que por variación en el tiempo quirúrgico fluctuaron entre 7 a 10 por procedimiento. La primera medición correspondió a la basal.

Analizando las características demográficas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ni en la proporción de hombres y mujeres (Tabla 6). Tampoco se encontró diferencia significativa en las demás variables estudiadas. Así mismo en la Tabla 7 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de cirugía y fármacos utilizados.

Tabla 6: Características demográficas de los pacientes.

Variable	PRO N=104 % media \pm DE	DEX N=115 % media \pm DE	Valor P T-student
Sexo (Mujeres)	68 (31,1%)	73 (33,3%)	0,769 *
Edad (años)	68,72 \pm 9,79	66,97 \pm 10,88	0,215
Peso (kg)	72,68 \pm 10,27	70,52 \pm 10,20	0,120
Talla (cm)	162,15 \pm 8,16	162,44 \pm 6,18	0,773

* Obtenida con prueba Chi-cuadrado

Tabla 7: Grupos PRO y DEX distribución de acuerdo al tipo de cirugías.

Cirugías		Hipnótico		Total
		PRO	DEX	
Cadera	Número Pacientes	59	64	123
	% del total	26,9%	29,2%	56,1%
Rodilla	Número Pacientes	45	51	96
	% del total	20,5%	23,2%	43,7%
Total	Recuento	104	115	219
	% del total	47,5%	52,5%	100,0%

Para comparar los cambios que se experimentaron en cada una de las variables se obtuvieron los promedios entre las nueve mediciones sin considerar la medición basal (Tabla 8). El único promedio considerado de las 10 mediciones fue el de la modificación de las dosis de infusión para ambos hipnóticos y en cada estadio (Tabla 9).

Se presentan graficas que muestran los cambios, en promedio, de todas las variables estudiadas, para las 10 mediciones.

Tabla 8: Valores basales: Escala de Ramsay, Análisis Bi-espectral (BIS), Frecuencia cardiaca (FC), Presión arterial sistólica (PAS), media (PAM), diastólica(PAD), Frecuencia respiratoria (FR), Oximetría de pulso (SatO₂), Presión de CO₂ al final de la espiración (PetCO).

Variable	PRO N=104 media ± DE	DEX N=115 media ± DE	Valor P T-student
Escala Ramsey	1,94 ± 0,27	2,06 ± 0,35	0,007
BIS	94,39 ± 3,50	95,05 ± 3,65	0,174
FC (latidos/minuto)	70,89 ± 11,78	70,24 ± 0,76	0,670
PAS (mmHg)	125,53 ± 19,61	126,56 ± 16,91	0,678
PAM (mmHg)	87,09 ± 13,16	87,54 ± 11,63	0,791
PAD (mmHg)	67,84 ± 12,22	68,04 ± 12,19	0,900
FR / minuto	16,64 ± 4,40	16,89 ± 3,31	0,629
SatO ₂ %	98,96 ± 1,49	98,78 ± 1,59	0,393
PetCO ₂ (mmHg)	28,97 ± 3,99	29,31 ± 3,91	0,523

Tabla 9: Infusiones promedio en los grupos en cada uno de los nueve estadios.

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media µg/ml	Desviación estándar	Media µg/kg/h	Desviación estándar
Infusión 0	1,49	0,78	0,84	0,36
Infusión 1	1,28	0,59	0,81	0,37
Infusión 2	1,13	0,52	0,81	0,36
Infusión 3	1,10	0,51	0,82	0,37
Infusión 4	1,07	0,50	0,81	0,37
Infusión 5	1,03	0,48	0,80	0,38
Infusión 6	1,04	0,49	0,78	0,38
Infusión 7	1,02	0,47	0,77	0,37
Infusión 8	0,94	0,41	0,82	0,57
Infusión 9	0,98	0,44	0,78	0,38

Eficacia

Con dexmedetomidina al igual que con propofol se logró el nivel de sedación propuesto en el estudio, siendo el objetivo una escala de Ramsay de 3 a 4, independientemente de los valores del análisis bi-espectral. Con estas consideraciones no fue necesaria la utilización de otros hipnóticos u opioides adicionales de refuerzo.

A partir de las infusiones de los fármacos, en los pacientes que recibieron dexmedetomidina la escala de Ramsay fue progresivamente ascendiendo hasta lograr una estabilidad a los 70 minutos correspondiente a un Ramsay promedio de 3.47 ($\pm 0,52$ DE) (Figura 3 y Tabla 10). Esto difiere del grupo control en que los pacientes llegaron a un Ramsay de 3.0 ($\pm 0,57$ DE) a los 10 minutos de la infusión con meseta de 3.5 a los 50 minutos.

Con la misma escala se mostró una diferencia significativa inicial entre los grupos a una $p < 0,05$. Los pacientes con propofol presentaron un valor medio de 1,942 ($\pm 0,273$ DE), mientras que en los pacientes tratados con dexmedetomidina fue de 2,061 ($\pm 0,357$ DE) (Figura 4). En los diferentes grupos se encontró diferencia significativa ($p = 0,029$) en cada hipnótico utilizado.

Los valores basales en la escala fueron mas altos, aunque no significativos para el grupo DEX.

En la Figura 5 se muestra las diferencias entre las medias para el promedio de todas las mediciones de Ramsay, excluyendo la medición basal, para PRO de 3,39 (\pm DE 0,44) y DEX 3,27(\pm DE 0,33).

Figura 3: Escala de Ramsay en cada estadio (Media +/- 1SE).

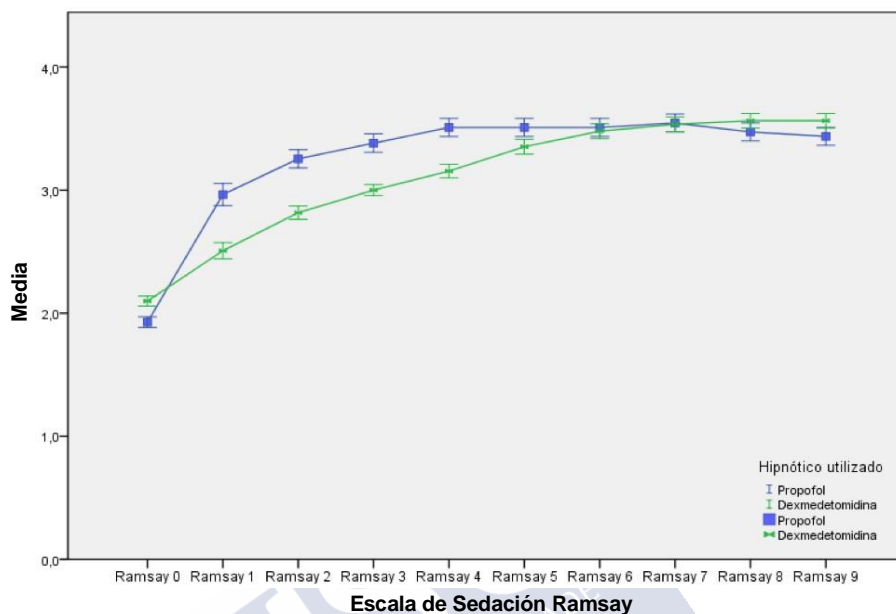


Figura 4: Escala de Ramsay basal en los grupos.

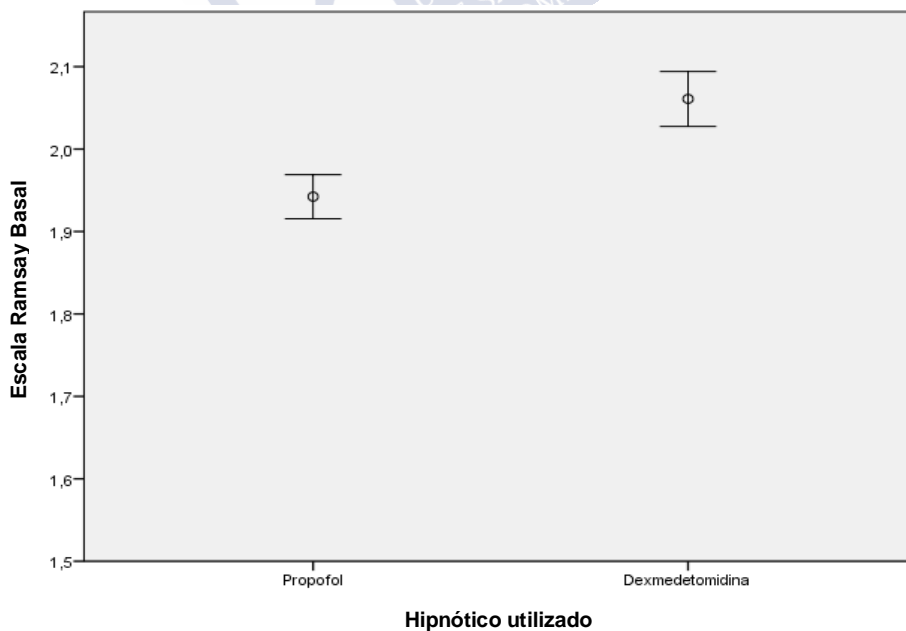


Figura 5: Escala de Ramsay suma de mediciones para cada grupo (Media +/- 1SE).

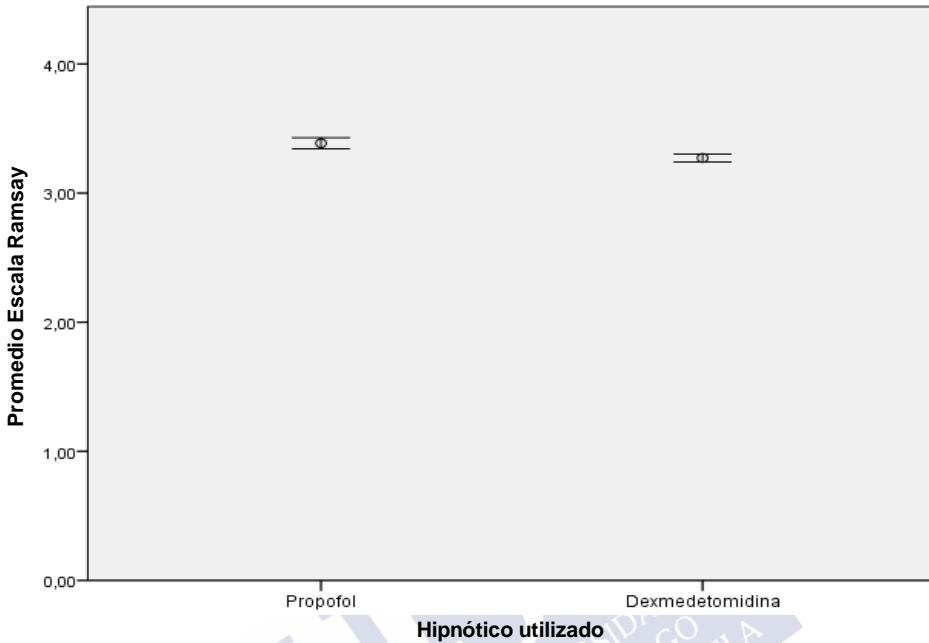
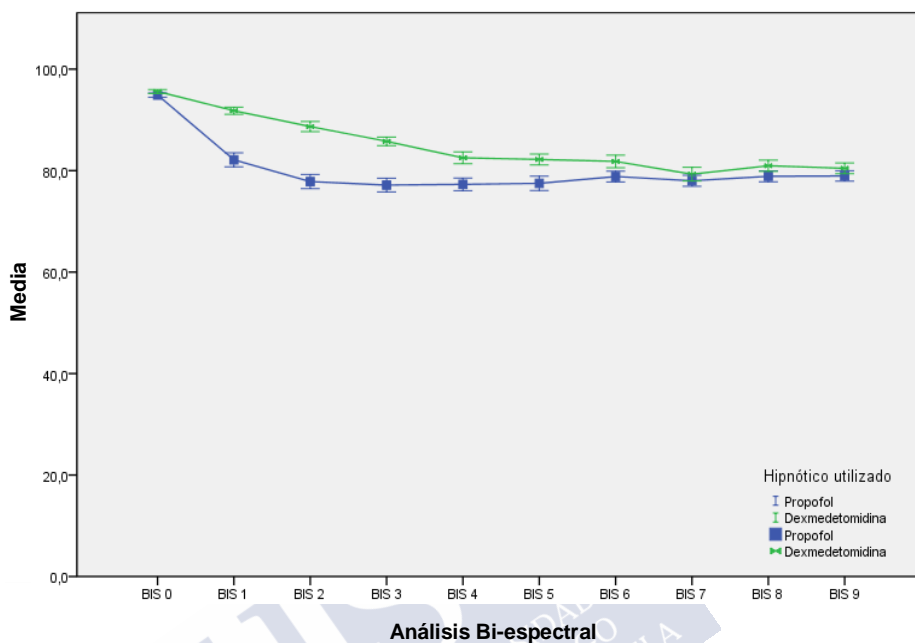


Tabla 10: Escala de Ramsay promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación Estándar
Ramsay 0	1,94	,27	2,06	,36
Ramsay 1	3,00	,57	2,57	,53
Ramsay 2	3,28	,53	2,90	,42
Ramsay 3	3,39	,53	3,08	,40
Ramsay 4	3,51	,54	3,26	,50
Ramsay 5	3,50	,54	3,47	,52
Ramsay 6	3,49	,54	3,58	,50
Ramsay 7	3,47	,52	3,59	,49
Ramsay 8	3,45	,53	3,61	,49
Ramsay 9	3,44	,54	3,56	,50

Figura 6: Análisis Bi- espectral (BIS) (Media +/- 1SE).



En el análisis bi-espectral, con dexmedetomidina el grupo siguió un patrón parecido al de la escala de Ramsay, en el cual el inicio de la sedación fue más lento que el de propofol (Figura 6).

Con los dos grupos se pudo encontrar diferencia significativa a un valor $p < 0,0000$ en cada hipnótico utilizado, con un promedio para propofol de 77,96 ($\pm 6,93$ DE) y 83,92 ($\pm 6,64$ DE) para dexmedetomidina (Tabla 11).

Figura 7: Análisis Bi- espectral (BIS) suma de mediciones para cada grupo. (Media +/- 1SE).

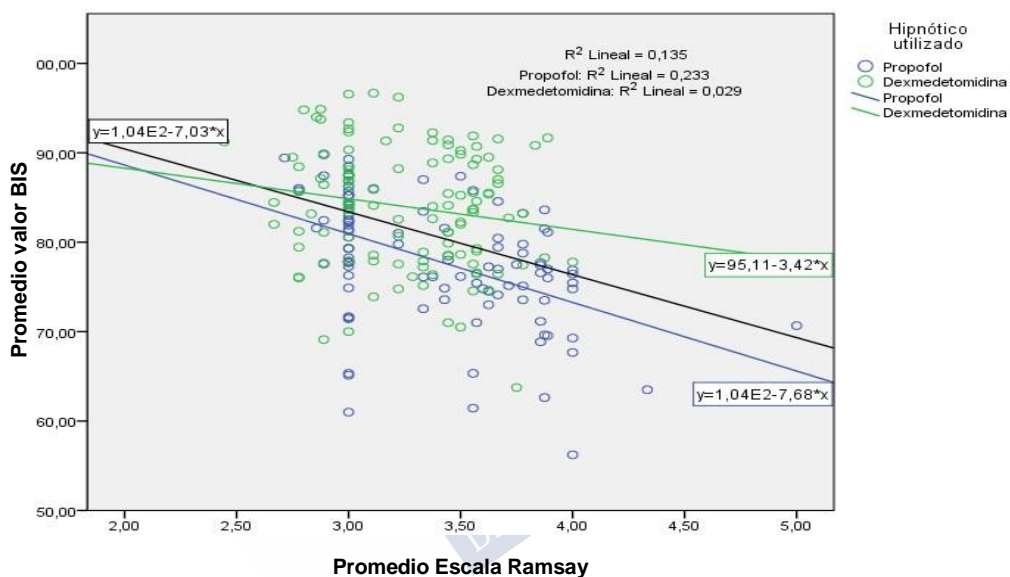


Tabla 11: Análisis Bi- espectral (BIS) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
BIS 0	94,39	3,50	95,05	3,65
BIS 1	80,27	12,01	90,88	6,49
BIS 2	78,02	9,34	87,83	8,37
BIS 3	76,10	9,11	84,81	8,62
BIS 4	76,34	10,95	82,82	10,03
BIS 5	76,88	9,53	82,58	9,43
BIS 6	78,76	7,77	82,32	10,22
BIS 7	78,87	7,79	80,24	10,82
BIS 8	79,46	7,75	80,55	10,17
BIS 9	78,95	7,59	80,45	8,84

Con dexmedetomidina ($p=0,070$), no se encontró correlación entre el valor BIS y la escala de Ramsay (Figura 8), sin embargo, si la hubo en el grupo de propofol, con un valor de correlación de Pearson de $-0,482281$ y con una significación menor a $0,000$.

Figura 8: Correlación BIS - Escala de Ramsay.



Seguridad

Para la frecuencia cardiaca todos los valores cambiaron de la línea base en las siguientes 9 mediciones con tendencia a disminuir más evidente con dexmedetomidina que el grupo control, esta diferencia, aunque no significativa llegó a estabilizarse a partir de la sexta medición (Figura 9).

En el caso del promedio de la frecuencia cardiaca, entre las 9 mediciones (Figura 10 y Tabla 12), se encontró diferencia significativa para propofol, con $66,51 (\pm 10,56 \text{ DE})$, y

dexmedetomidina, de 62,44 latidos por minuto (± 9.99 DE). En virtud de que la distribución es normal y aplicando la prueba T-student para muestras independientes, se obtuvo una significancia de $p=0,004 < \alpha 0.05$, asumiendo varianzas iguales.

Para la presión arterial sistólica, esta también mostró variaciones de la presión obtenida en condiciones basales. Para la PAS se encontró diferencia significativa. Aplicando el T-student para muestras independientes, la significancia fue de $p=0,000204$, sin asumir varianzas iguales. Para una significancia de $0,000064$, hubo diferencia significativa entre los dos hipnóticos, propofol, con 105,75 mmHg ($\pm 15,45$ DE), y dexmedetomidina, con 113,878 mmHg ($\pm 14,05$ DE) (Figuras 11, 12 y Tabla 13).

Figura 9: Frecuencia cardiaca (FC), latidos por minuto (Media +/- 1SE).

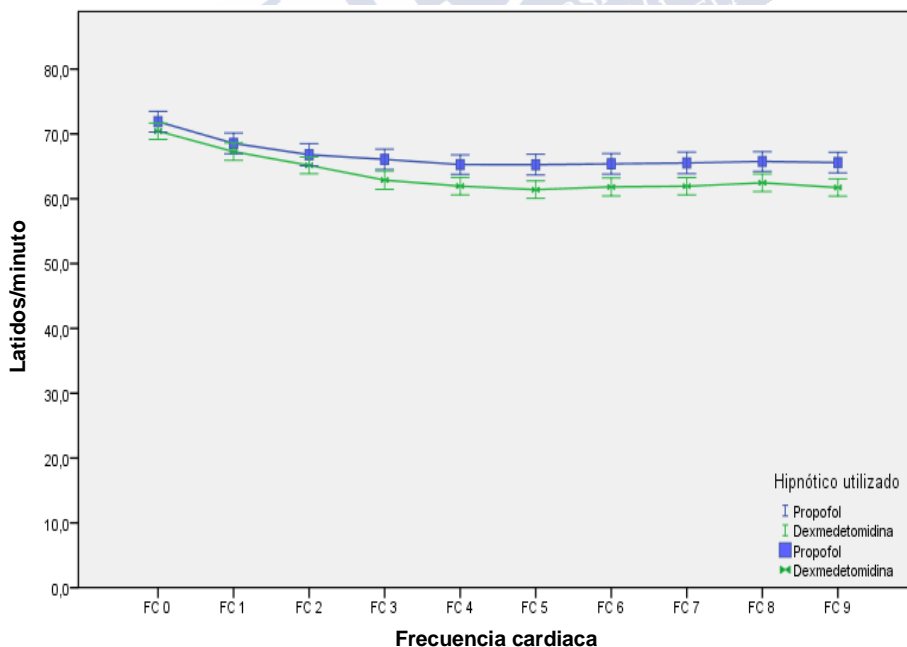


Figura 10: Frecuencia cardiaca (FC), latidos por minuto (Media +/- 1SE).

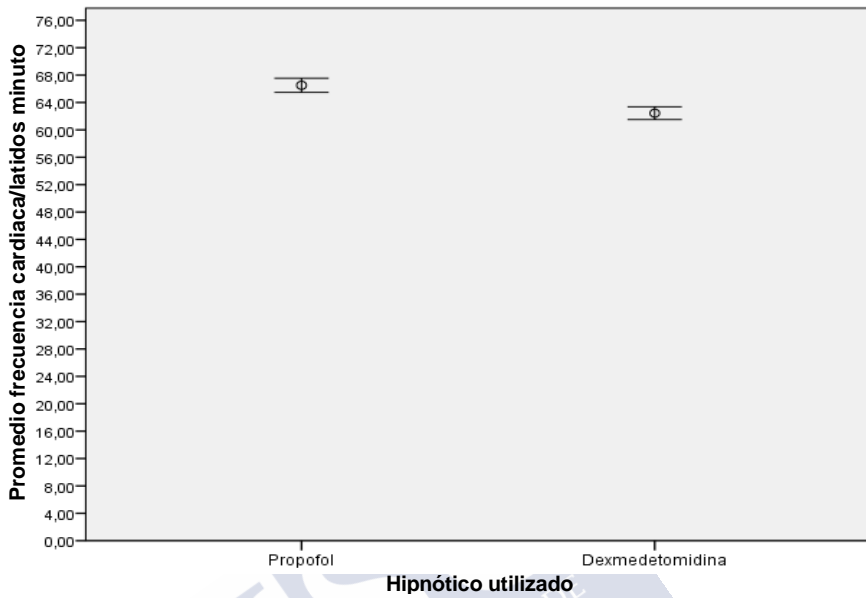


Figura 11: Frecuencia cardiaca (FC) suma de mediciones para cada grupo. Latidos por minuto (Media +/- 1SE).

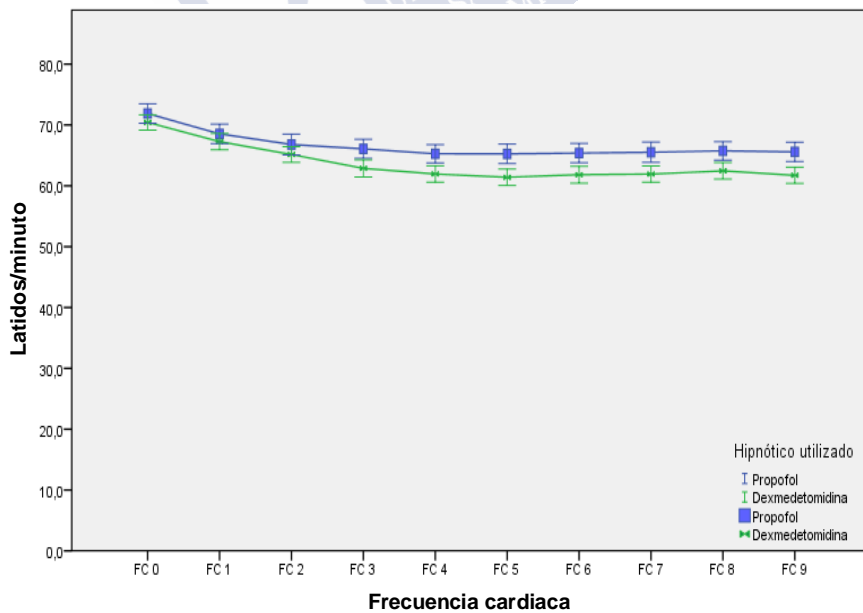


Tabla 12: Frecuencia cardiaca (FC) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios. Latidos por minuto (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media Latidos minuto	Desviación estándar	Media Latidos minuto	Desviación Estándar
FC 0	70,88	11,78	70,23	10,76
FC 1	67,62	11,50	66,30	11,42
FC 2	66,72	11,72	64,41	10,89
FC 3	66,01	11,23	62,15	11,09
FC 4	65,99	11,68	61,55	10,94
FC 5	66,12	11,55	61,46	11,17
FC 6	66,11	11,18	61,14	11,04
FC 7	66,92	12,04	60,71	10,79
FC 8	65,45	10,63	61,30	11,40
FC 9	65,48	11,25	61,72	11,01

Figura 12: Presión arterial sistólica (PAS), mmHg (Media +/- 1SE).

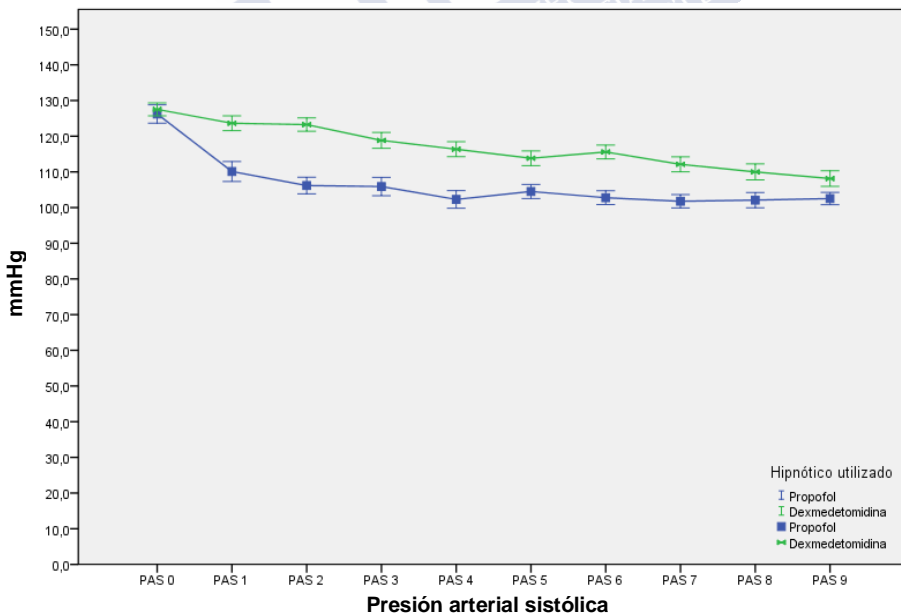


Tabla 13: Presión arterial sistólica (PAS), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios, mmHg (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media mmHg	Desviación estándar	Media mmHg	Desviación Estándar
PAS 0	125,53	19,61	126,56	16,91
PAS 1	110,34	20,19	122,30	18,66
PAS 2	107,83	18,36	120,06	17,08
PAS 3	106,60	18,72	116,98	18,43
PAS 4	104,95	19,10	114,78	17,66
PAS 5	105,76	17,11	112,54	17,71
PAS 6	104,19	17,01	111,92	16,67
PAS 7	102,82	16,07	109,08	16,49
PAS 8	100,82	15,49	107,21	17,65
PAS 9	102,53	12,80	108,13	18,42

Figura 13: Presión arterial sistólica (PAS), suma de mediciones para cada grupo, mmHg (Media +/- 1SE).



En el caso de la PAM, se encontró para propofol diferencia significativa para un valor p de 0,000215 menor a 0,05 de 74.15 (± 10.55 DE), y para dexmedetomidina con 79.75 (± 11.38 DE) (Figuras 13, 14 y Tabla 14).

En lo referente a la presión diastólica, con una P de 0,0017, se encontró diferencia significativa para propofol con 58,48 ($\pm 9,43$ DE), y dexmedetomidina 62,97 ($\pm 11,25$ DE) (Figuras 15, 16 y Tabla 15).

Al tomar las medias de PAS, PAM y PAD (Media \pm 1DE) en los nueve estadios y compararlos con el basal encontramos que en el grupo de PRO se dió mayores diferencias que en el de DEX y el impacto en la disminución de las presiones en ambos grupos fué de manera decreciente a partir de la presión sistólica (Tabla 16).

Al analizar la frecuencia respiratoria ($p = 0,0155$) la diferencia mostró ser estadísticamente significativa entre los dos hipnóticos. Para propofol la media fue 13,89 ($\pm 3,07$ DE) mientras para dexmedetomidina 14,83 ($\pm 2,68$ DE) (Figuras 17, 18 y Tabla 17).

Figura 14: Presión arterial media (PAM), mmHg (Media +/- 1DE).

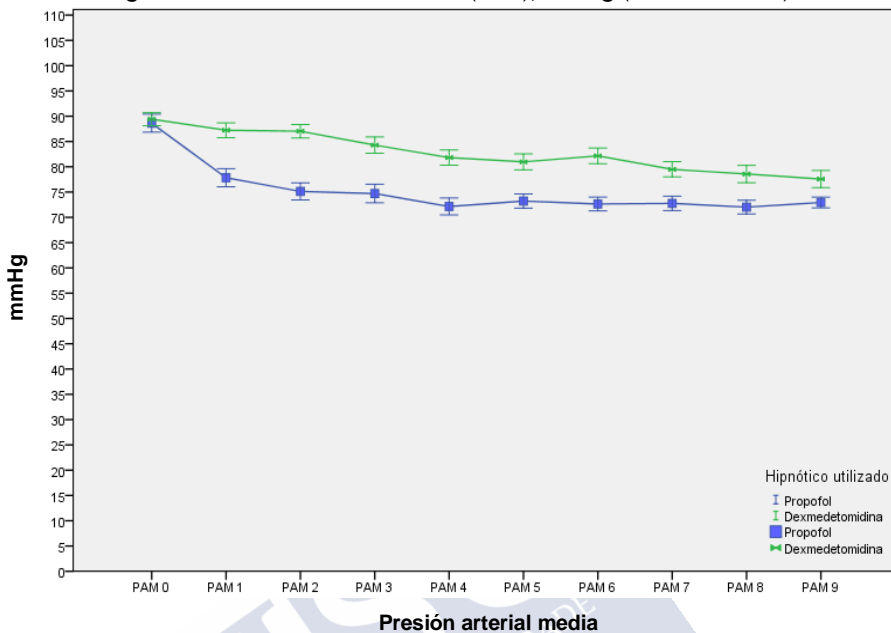


Figura 15: Presión arterial media (PAM), suma de mediciones para cada grupo, mmHg (Media +/- 1DE).

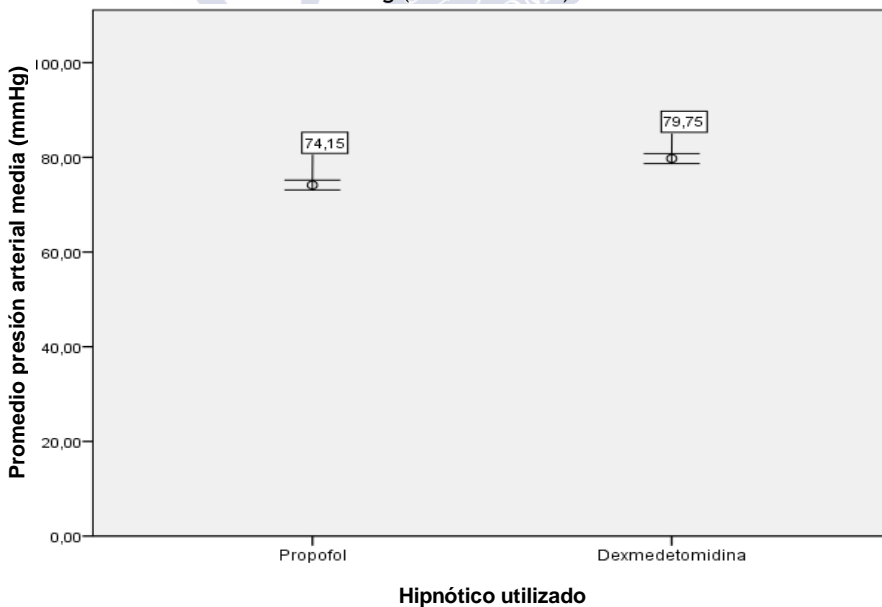


Tabla 14: Presión arterial media (PAM), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios, mmHg (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media mmHg	Desviación estándar	Media mmHg	Desviación estándar
PAM 0	87,10	13,16	87,54	11,63
PAM 1	77,09	13,28	85,04	13,09
PAM 2	75,65	12,55	83,82	12,37
PAM 3	74,82	13,49	82,07	13,52
PAM 4	73,39	13,02	80,20	13,06
PAM 5	74,32	12,08	78,98	13,20
PAM 6	73,01	10,72	78,28	14,98
PAM 7	71,89	13,28	76,25	14,20
PAM 8	71,33	10,10	76,69	13,53
PAM 9	72,95	7,84	77,73	14,15

Figura 16: Presión arterial diastólica (PAD), mmHg (Media +/- 1DE).

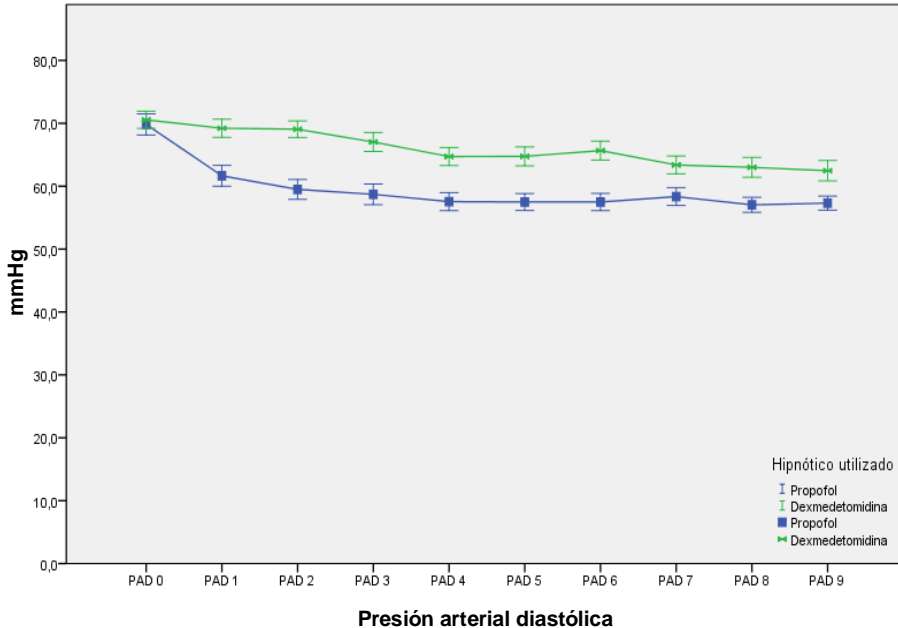


Figura 17: Presión arterial diastólica (PAD), suma de mediciones para cada grupo, mmHg (Media +/- 1DE).

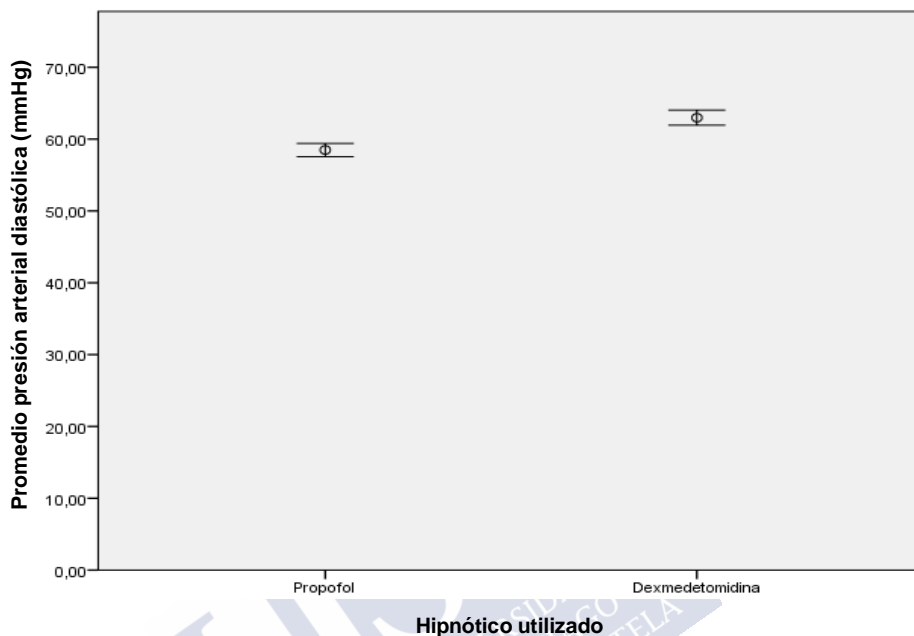


Tabla 15: Presión arterial diastólica (PAD), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos, mmHg (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media mmHg	Desviación estándar	Media mmHg	Desviación estándar
PAD 0	67,84	12,22	68,04	12,19
PAD 1	60,54	12,26	66,41	12,85
PAD 2	59,49	11,68	65,73	12,12
PAD 3	59,11	11,94	64,67	13,06
PAD 4	57,86	11,34	62,92	12,92
PAD 5	58,51	11,19	62,25	12,74
PAD 6	57,36	9,89	62,49	12,95
PAD 7	57,62	10,51	61,02	11,85
PAD 8	56,64	9,00	61,39	12,70
PAD 9	57,31	8,26	62,46	13,54

Tabla 16: Presión arterial sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD), media de grupos PRO y DEX en los nueve estadios, mmHg (+/- 1DE) y diferencia (%) contra los valores basales.

Variable	Hipnótico					
	PRO			DEX		
	Media mmHg	Desviación estándar	Diferencia con basal	Media mmHg	Desviación estándar	Diferencia con basal
PAS	105,75	15,45	-15.7%	113,88	14,05	-10.0%
PAM	74,15	10,55	-14.8%	79,75	11,38	-8.9%
PAD	58,48	9,43	-13.7%	62,98	11,25	-7.4%

Figura 18: Frecuencia respiratoria (FR), mmHg (Media +/- 1DE).

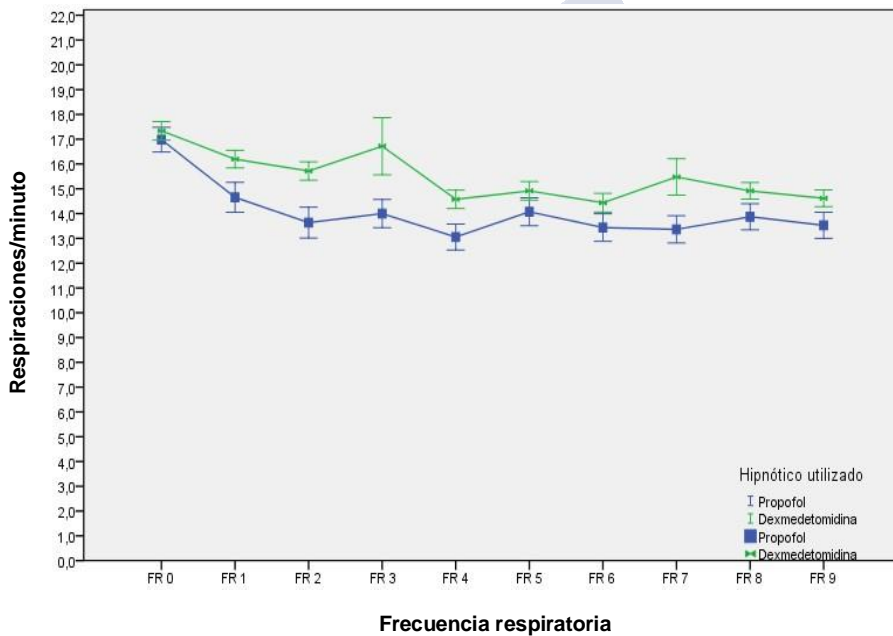


Figura 19: Frecuencia respiratoria (FR), suma de mediciones para cada grupo, respiraciones minuto (Media +/- 1DE).

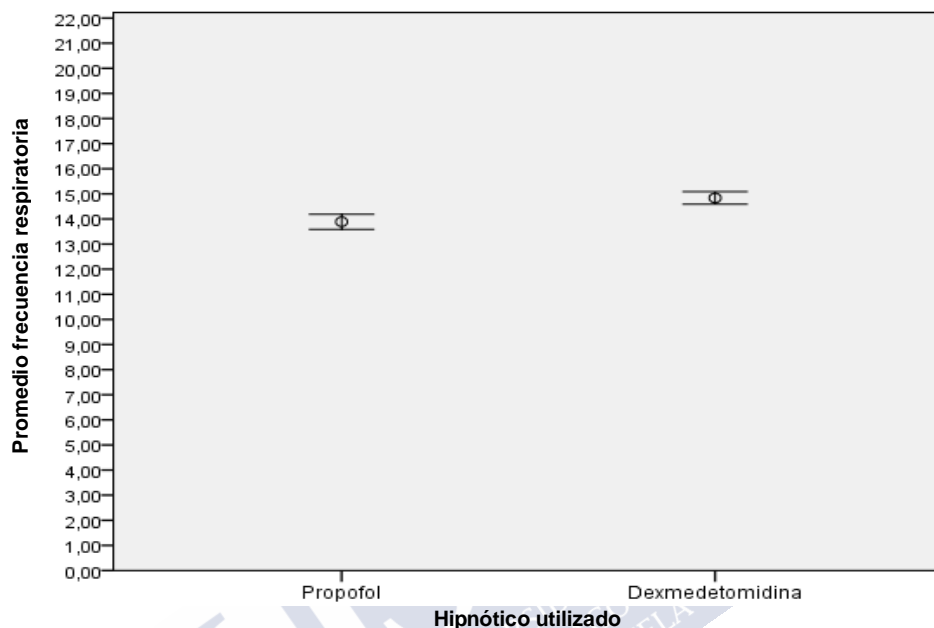


Tabla 17: Frecuencia respiratoria (FR), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios, respiraciones minuto (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media Respiraciones minuto	Desviación estándar	Media Respiraciones minuto	Desviación estándar
FR 0	16,63	4,40	16,89	3,31
FR 1	14,45	4,40	15,61	3,35
FR 2	14,06	4,83	15,23	3,55
FR 3	14,13	4,51	16,05	8,60
FR 4	13,92	4,33	14,50	3,54
FR 5	14,13	4,21	14,46	3,07
FR 6	13,63	4,12	14,18	3,20
FR 7	13,21	3,89	14,64	5,49
FR 8	13,54	3,81	14,50	3,04
FR 9	13,53	3,90	14,62	2,85

La oximetría de pulso (SatO₂) y la presión de CO₂ al final de la espiración (PetCO₂) no mostraron diferencias significativas para propofol y dexmedetomidina (Figuras 18 y 19), con valores para la SatO₂ en la cuarta medición de 97,59 (± 4,38 DE y 97,64 (± 7,71 DE) y para la PetCO₂ de 28,14 (± 5,71 DE) y 29,97 (± 11,37 DE) respectivamente sin haber diferencia al comparar los dos fármacos en cada una de las mediciones así como en los promedios (Figuras 19 y 20, Tablas 18,19,20).

Figura 20: Oximetría de pulso (SatO₂), % (Media+/- 1SE).

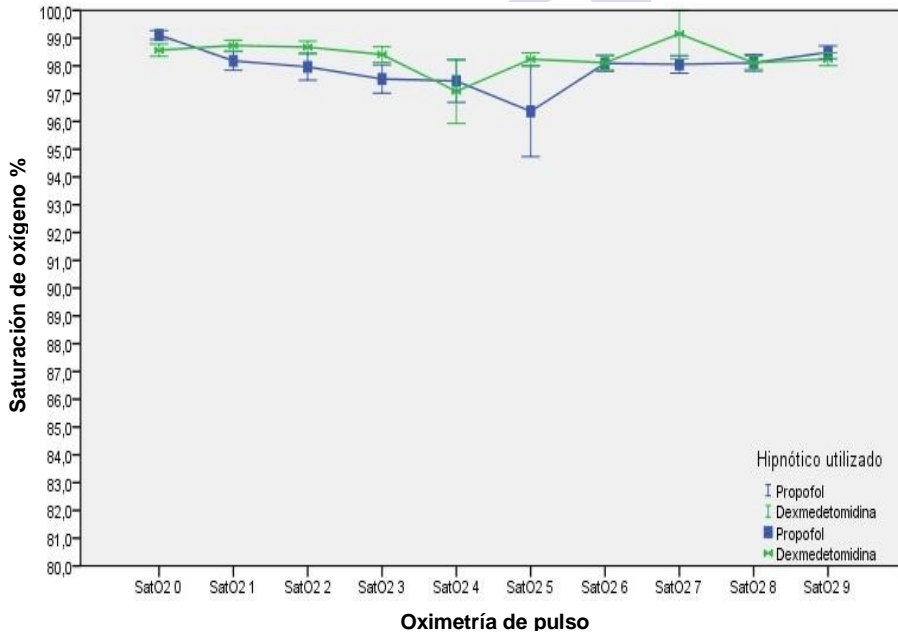


Tabla 18: Oximetría de pulso (SatO2) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios, % (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media %	Desviación estándar	Media %	Desviación estándar
SatO2 0	98,96	1,49	98,78	1,59
SatO2 1	98,05	2,42	98,77	1,55
SatO2 2	98,09	2,92	98,71	1,63
SatO2 3	97,76	3,13	98,38	2,21
SatO2 4	97,59	4,38	97,64	7,71
SatO2 5	96,96	8,92	98,29	1,83
SatO2 6	97,95	2,08	98,14	2,15
SatO2 7	98,10	2,17	98,85	6,33
SatO2 8	98,16	2,08	98,15	1,99
SatO2 9	98,49	1,70	98,24	1,95

Figura 21: Presión de CO2 al final de la espiración (PetCO2), mmHg (Media +/- 1SE).

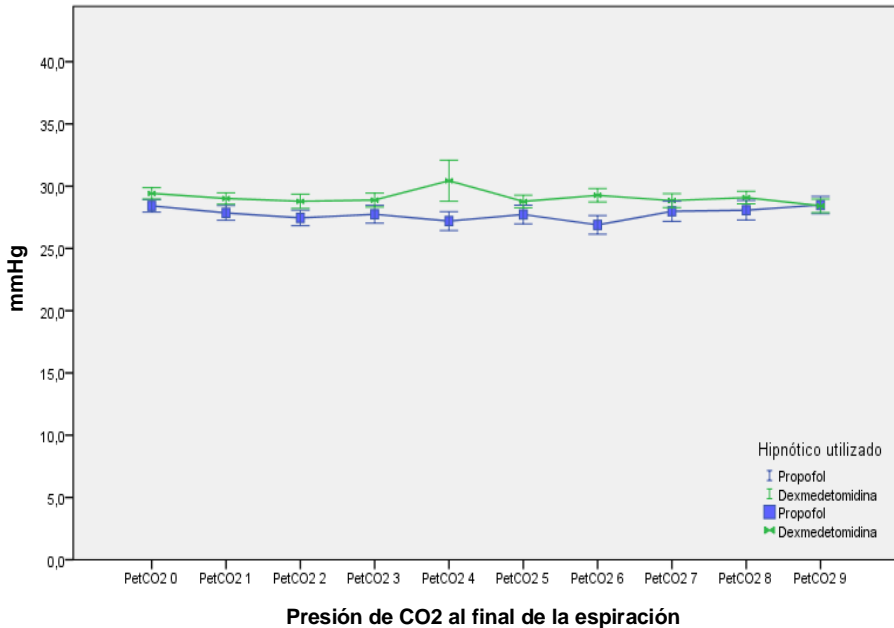


Tabla 19: Presión de CO2 al final de la espiración (PetCO2), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadios, mmHg (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media mmHg	Desviación estándar	Media mmHg	Desviación estándar
PetCO2 0	28,97	4,00	29,31	3,91
PetCO2 1	28,64	5,15	29,06	4,26
PetCO2 2	28,73	5,44	28,84	4,87
PetCO2 3	28,54	6,05	28,97	4,86
PetCO2 4	28,14	5,71	29,97	11,37
PetCO2 5	28,16	5,48	29,00	4,48
PetCO2 6	27,63	5,66	29,35	4,58
PetCO2 7	27,77	5,80	29,11	4,74
PetCO2 8	28,13	5,36	29,27	4,46
PetCO2 9	28,49	5,17	28,42	4,62

Tabla 20: Oximetría de pulso % (SatO2) y Presión de CO2 al final de la espiración mmHg (PetCO2), promedio en los nueve estadios (+/- 1DE).

Variable	Hipnótico			
	PRO		DEX	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
SatO2 %	97,86	2,16	98,37	1,91
PetCO2 mmHg	28,31	3,94	29,10	3,95

Las infusiones se ajustaron después del bloqueo progresivamente de acuerdo al protocolo trans-operatorio. Para determinar si existía asociación entre la frecuencia de cambio de dosis y el hipnótico utilizado se aplicó la prueba Chi-cuadrado, obteniendo un valor de 6,35 y un valor p de 0,012 menor a 0,05. Entre los pacientes que requirieron reajustes de dosis fue mayor el grupo control 36.1% vs 31.5% y en los que no el grupo dexmedetomidina fue mayor 21% vs 11.4 (Figura 21, Tabla 21). La razón de probabilidades (Odds

ratio) se estimó en 2,107 I.C. (1,174, 3,779), por lo que se considera que es más probable realizar un cambio de dosis con propofol. Los incrementos en las dosis fueron suficientes para llegar a un óptimo nivel de sedación, por lo que no hubo requerimiento de refuerzos o rescate con otros hipnóticos u opioides.

Figura 22: Relación frecuencia de cambio de dosis e hipnótico

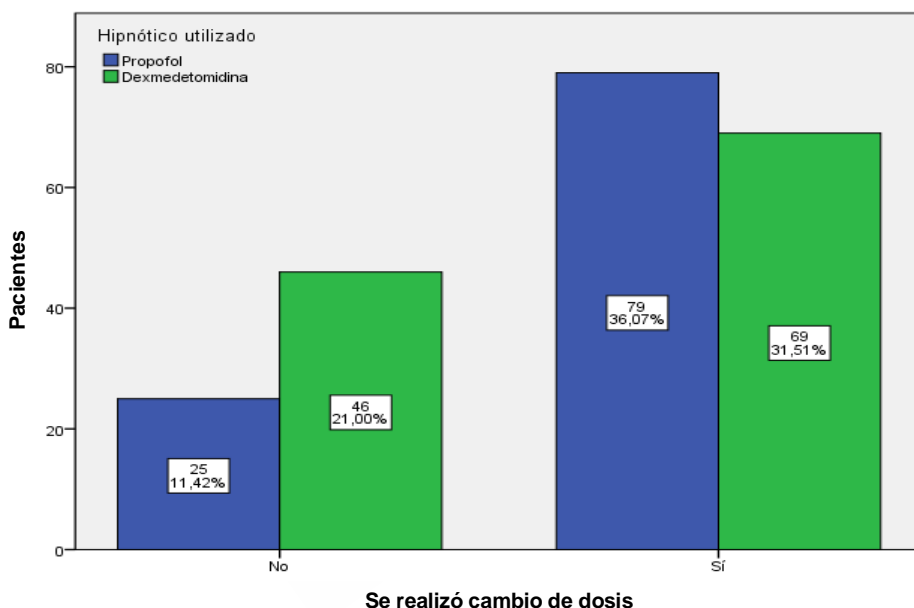


Tabla 21: Cambio de dosis vs hipnótico utilizado a partir de parámetros basales y de las dosis recomendadas para cada grupo.

			Hipnótico		
			PRO	DEX	Total
Se realizó cambio de dosis	Sí	Número Pacientes	79	69	148
		% del total	36,1%	31,5%	67,6%
	No	Número Pacientes	25	46	71
		% del total	11,4%	21,0%	32,4%
Total	Recuento	104	115	219	
	% del total	47,5%	52,5%	100,0%	

Delirio

Después de concluir el procedimiento quirúrgico el seguimiento de los pacientes se realizó en el postoperatorio durante las siguientes 48 horas aplicando los protocolos de detección de delirio (Anexos VII, VIII y IX).

En total hubo 12 pacientes que experimentaron delirio (5,4%), 8 en el grupo de PRO (3,6%) y 4 en el grupo de DEX (1,8%) (Tabla 22), en 11 de los 12 pacientes involucrados se presentó durante las primeras 36 horas, 8 de tipo hipoactivo y 4 mixtos. En cada caso la posibilidad de estado confusional por emergencia de la sedación o dolor fue descartado.

De los 8 pacientes con delirio del grupo PRO, 6 fueron artroplastias de caderas y 2 de rodillas. En el grupo DEX los cuatro casos se distribuyeron por igual en ambos tipos de cirugías (Tabla 23).

Los casos con delirio documentado generaron 37 días de hospitalización adicionales de los previstos en el protocolo, de los cuales 28 (75,7%) fueron en pacientes del grupo control y 9 (24,3%) en el grupo DEX (Tabla 24).

Tabla 22: Incidencia de delirio postoperatorio en las primeras 48 horas

Delirio	Periodo Horas		Hipnótico		Total
			PRO	DEX	
	< 12	Número Pacientes	2	2	4
		% del total	0,9%	0,9%	1,8%
	13 - 24	Número Pacientes	2	2	4
		% del total	0,9%	0,9%	1,8%
	25 - 36	Número Pacientes	3	0	3
		% del total	1,3%	0	1,3%
	37 - 48	Número Pacientes	1	0	1
		% del total	0,4%	0	0,4%
Total	Recuento	8	4	12	
	% del total	3,6%	1,8%	5,4%	

Tabla 23: Incidencia de delirio postoperatorio para cada grupo

		Hipnótico		Total
		PRO	DEX	
Sí	Número Pacientes	8	4	12
	Cadera	6	2	8
	Rodilla	2	2	4
	% del total	3,6%	1,8%	5,4%
No	Número Pacientes	96	101	197
	% del total	43,8%	46,1%	89,9%
Total	Recuento	104	115	219
	% del total	47,5%	52,5%	100,0%

Tabla 24: Pacientes con delirio. Hospitalización adicional a partir del día 3 (Prótesis de cadera) y 4 (Prótesis de rodilla).

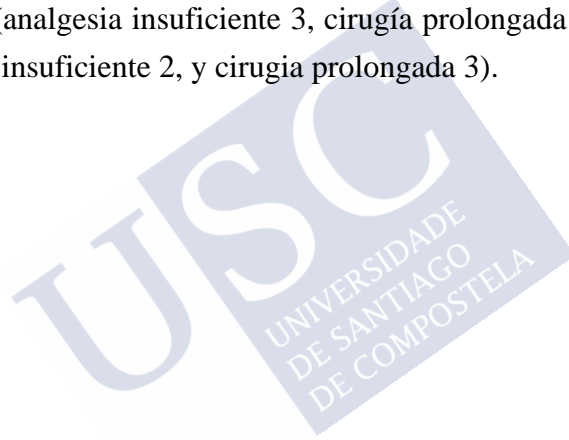
Delirio	Días adicionales		Hipnótico		Total	Total días
			PRO	DEX		
1		Número Pacientes	0	1	1	1
		% del total	0	0,4%	0,4%	
2		Número Pacientes	1	1	2	4
		% del total	0,4%	0,9%	1,3%	
3		Número Pacientes	2	2	4	12
		% del total	0,9%	0,9	1,8%	
4		Número Pacientes	5	0	5	20
		% del total	2,2%	0	2,2%	
Total		Recuento	8	4	12	37
		% del total	3,6%	1,8%	5,4%	

Para ambos grupos no hubo relación entre DPO y transfusiones sanguíneas, administración de midazolam, nivel de sedación, duración del procedimiento quirúrgico, cantidad de fármaco utilizado y analgésicos postoperatorios.

Complicaciones

En dos pacientes (1.7%) del grupo DEX se requirió control farmacológico de la frecuencia cardíaca por bradicardia, y en tres del grupo control (2.8%) efedrina para corrección de la presión arterial relacionada con efecto tardío del bloqueo espinal. En los grupos no hubo complicaciones trans y postoperatorias en las primeras 48 horas desde la cirugía.

Por cambio de técnica anestésica se retiraron 4 pacientes del grupo de DEX (analgesia insuficiente 3, cirugía prolongada 1), y 5 de PRO (analgesia insuficiente 2, y cirugía prolongada 3).



5 DISCUSIÓN

Los efectos de la dexmedetomidina fueron evidentes en las variables cardiovasculares, como se describió en la Figuras 9, 10 y Tabla 16. La frecuencia cardiaca disminuyó para ambos fármacos en todas las mediciones comparadas con el basal, y a pesar de que si hubo diferencia significativa entre estos para $p=0.004$ esta tuvo escasa repercusión clínica y no comprometió la seguridad de la dexmedetomidina.

Las intervenciones para corregir la bradicardia de acuerdo al criterio establecido ($FC < 45/\text{minuto}$) ocurrieron en dos pacientes del grupo DEX, con disminuciones del 38 y 40% del basal, eventos que ocurrieron en las mediciones 5 y 7 respectivamente, luego no hubo mas bradicardias que requirieran tratamiento. Estos efectos se explican por la actividad central alfa adrenérgica de la dexmedetomidina que produce disminución de la descarga simpática central y aumento de la actividad vagal cardiaca (22,287,288), mucho mas potente que la clonidina, un referente $AA\alpha-2$ con efectos sedantes, analgésicos similares (289), aunque esta última con limitantes en anestesiología por su vida media prolongada de 6 a 10 horas, que contrasta con las 2 a 3 horas de la dexmedetomidina (288,289).

Comparando a los valores basales, dexmedetomidina produjo disminuciones significativas en la PAS, PAM, y PAD en cada uno de los estadios similares a los que se han presentado en otros estudios

(290-294), pero de aparición más tardía que los observados en nuestro grupo control. Esto se debe a sus características farmacocinéticas que hace que el fármaco empiece a actuar a los 5 minutos con estabilización a partir de los 15, a diferencia de los efectos producidos por propofol, que son casi inmediatos y que después del inicio de una infusión TCI el efecto pico ocurra en 1.6 a 2.7 minutos (295,296) por afectación de las propiedades del corazón y de la pre-carga debido a vasodilatación mediada por receptores de potencial transitorio TRPA1 y liberación de óxido nítrico (67,68,297).

Tomando como referencia la media de la suma de los estadios 1 a 9, dexmedetomidina produjo disminución de las presiones, pero menor que las obtenidas con propofol, las mismas que al ser comparadas contra los valores basales fueron 36%(PAS), 40% (PAM) y 46% (PAD) menos que propofol (Tabla 16).

Otro factor contribuyente al efecto en la hemodinamia por dexmedetomidina es la disminución de los niveles circulantes de catecolaminas (22,138,298). Tras la administración de dosis bajas (0.25-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) equivalentes a valores plasmáticos de 0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se ha comprobado disminución del 66 y 40% en los niveles de noradrenalina y adrenalina respectivamente (22,143,287). A dosis altas (1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$), se puede encontrar un efecto opuesto mediado por los $\text{RA}\alpha\text{-2B}$ y $\text{RA}\alpha\text{-1}$ periféricos con aumento transitorio de la presión arterial, resistencia vascular sistémica, presión de arteria pulmonar, PVC y presión en cuña, pero con disminución del gasto a expensas de una frecuencia cardíaca baja, puesto que no tiene efecto en el miocardio intacto (132,138,143,287). En el grupo DEX con infusiones en estos rangos no se vió el efecto bifásico de la presión arterial

posiblemente por el efecto atenuante producido por el bloqueo neuroaxial de la anestesia espinal.

La frecuencia respiratoria se vió afectada en los dos grupos, aunque más en el grupo control en donde al final de las mediciones había ya disminuido en un 25% (Figura 17 y Tabla 17). Propofol afecta el volumen tidal y la respuesta ventilatoria a la hipoxia por efectos centrales y periféricos (299,300), los mecanismos involucrados aún no están claros pero se ha demostrado que a nivel central produce hiperpolarización de las neuronas pre-inspiratorias mediadas por receptores GABA (301) y a nivel periférico inhibición nicotínica en los receptores carotideos (55, 90,143), por otro lado dexmedetomidina ha demostrado no afectar la respiración inclusive a dosis altas, aunque recientes estudios muestran que deprime en cierto grado la respuesta ventilatoria a la hipercapnea e hipoxia por mecanismos centrales y periféricos (22,92,302), y que concentraciones séricas de 0.9 a 2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ obtenidas despues de administrar una infusión de 1 o 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina en 2 minutos puede causar respiración irregular y breves episodios de apnea con moderada hipoxemia e hipercapnea (22), los posibles mecanismos estarían dados por efectos espinales en los receptores $\text{RA}\alpha\text{-2}$ de las membranas pre y post sinápticas de las interneuronas (100,303) y por efectos en los receptores de los centros carotideos (75).

En todo caso, al utilizar dexmedetomidina hay consenso en que estamos ante la presencia de un fármaco con propiedades hipnóticas, y analgésicas que preserva la respiración (22,111,154) por lo que lo hace atractivo en procedimientos en que se requiere sedación con automatismo respiratorio y sin invasividad o control de la vía aérea.

Tanto la PetCO₂ y SatO₂ no se vieron afectadas y los resultados coinciden con otros estudios que muestran valores parecidos (22,92,111). La PetCO₂ desde el inicio fueron bajas comparando a la que se puede obtener en un tubo endotraqueal (EtCO₂) o en arteria (PaCO₂), que son mayores en condiciones normales de ventilación-perfusión. Estas diferencias pueden ser superiores en 3 a 8 mmHg (155) dependiendo del sistema de toma de la muestra del capnografo, flujo de oxígeno en la canula nasal, frecuencia y tipo de respiración y condiciones del paciente. A pesar de los valores registrados, consideramos importante los basales puesto que estos fueron los referentes para su relación con las determinaciones posteriores en cada uno de los estadíos.

En cuanto a la actividad cerebral, el valor del BIS no fue un objetivo a lograr durante el estudio, sino que fue más bien una tendencia que nos dió junto a la valoración clínica información para reajustar dosis. La respuesta del BIS mostró valores esperados de acuerdo a las características de los hipnóticos, de manera que como se puede observar en la Figura 6 y Tabla 11, a los diez minutos de haberse iniciado las infusiones disminuyó respecto al basal un 17% para el grupo PRO y 5% para DEX logrando tener una meseta a los treinta y setenta minutos, con promedios para las tres últimas mediciones de 80,31(± 0,0096 DE) y 79,09 (± 0,2613 DE) respectivamente.

La diferencia en los valores del BIS que no guardan relación con la Escala de Ramsay en los dos fármacos puede explicarse por los diferentes mecanismos de acción de los hipnóticos, en el caso de la dexmedetomidina con sedación mediada por hiperpolarización de

neuronas noradrenérgicas (73,74), y propofol por agonismo GABA (41-43).

Algunos estudios han mostrado diferencias significativas en el BIS con valores superiores de la dexmedetomidina sobre propofol, pero estos difícilmente podrían ser correlacionados puesto que han sido en voluntarios y en pacientes sometidos a anestesia general (304,305), donde otros factores podrían influir en la monitorización.

La anestesia espinal produce por si misma disminución de la actividad en las ondas electroencefalográficas que se reflejan en el BIS en pacientes bajo efectos o no de sedantes (306,307), y se debe a disminución del ingreso de estímulos al sistema reticular ascendente, efecto conocido como desaferenciación, que hace susceptible al cerebro de los efectos de estos fármacos (67,74,306), pero que no necesariamente están relacionados con el nivel del bloqueo.

Otros mecanismos que podrían aportar a disminuir el BIS son los atribuidos al anestésico local ocasionado por migración rostral espinal (212,217) o por efectos resultantes de redistribución en la circulación periférica secundario a vasodilatación simpática (308,309).

Los cambios de dosis se realizaron cuando no se logró un nivel adecuado de sedación del objetivo impuesto o cuando los efectos respiratorios fueron marcados a tal punto que afectó la SatO₂ y PetCO₂, siendo más frecuentes en el grupo control que con dexmedetomidina (Figura 21, Tabla 21). Se puede ver que los valores de BIS, PAM y FR descendieron rápidamente ya en la tercera medición con tendencia a estabilizarse mucho más tempranamente con propofol que con dexmedetomidina (Figuras 6, 13 y 17). Esto se debió a que con propofol se alcanzó concentraciones en el receptor mas

rápidas que llevaron rápidamente a niveles de profundidad con efectos cardiovasculares y en la respiración que requirieron mayor número de cambios tempranamente, a diferencia de la dexmedetomidina con efectos más lentos que permiten activación de mecanismos compensatorios y preservando la respiración.

En todos los casos el nivel de sedación fue adecuado y a mas de reajustar las infusiones no se requirió reforzar la analgesia. Propofol no es un hipnótico con propiedades analgésicas, pero hay estudios que lo sugieren (310-312), en todo caso dexmedetomidina si las tiene y ha demostrado disminuir los requerimientos de opioides entre el 50 al 75% y benzodiazepinas en mas del 80% (93,313), estas cualidades junto a un adecuado bloqueo y selección de pacientes pudieron haber contribuido al no requerimiento de analgésicos coadyuvantes en el transoperatorio.

El DPO no es únicamente un evento aislado que afecta el estado mental de los pacientes, y que se puede resolver con algún antagonista o conducta terapéutica, es un estado clínico de difícil manejo con sintomatología variada que afecta e inhabilita diariamente a más de una tercera parte de los pacientes en el postoperatorio, con disminución progresiva en la función cognitiva, estancia intrahospitalaria 1.5 veces mayor (314,315), tasas de readmisión 17% sobre lo permitido (316) e incremento en la mortalidad durante los primeros 6 meses (315,317,318).

En nuestros pacientes el DPO fue menor con dexmedetomidina que con propofol, aunque en menor porcentaje que otros estudios (319), e inclusive con aquellos donde en general han mostrado incidencia entre el 10 al 50% (247,320-323). Esta disparidad en la

incidencia observada puede ser atribuida a varios factores tales como diferencias en los criterios de diagnóstico, métodos de observación postoperatoria y población estudiada (324,325-328). Las evidencias indican que hay pacientes que ingresan a los hospitales por causas generales pero que tienen ya estados demenciales no reconocidos previamente que serían factores de riesgo con criterios de exclusión para cualquier estudio (329-332).

La estrecha vigilancia y conducta oportuna ajustadas a un protocolo para evitar hipotensión posterior a anestesia espinal pudo haber influido en los resultados para tener menor incidencia de delirio, elemento que Gustavson et al. ha señalado como riesgo transoperatorio importante causal de DPO (333).

De los subtipos de delirio, los que más observamos fueron de tipo hipoactivo, los mismos que concuerdan con otros estudios (334,335), y que se pueden subestimar debido a su difícil diagnóstico por la variada presentación (336).

En los pacientes con DPO no solamente ellos se ven afectados, también hay un impacto en sus entornos, puesto que después de ser dados de alta toman un tiempo en recuperarse lo que afecta notablemente a sus actividades diarias generando una carga laboral, social y familiar. Durante el seguimiento de 24 meses de pacientes que fueron intervenidos de cirugía de cadera y que tuvieron DPO sus actividades diarias se vieron reducidas 1.7 veces (337), y en pacientes de otro tipo de cirugía mayor 4 veces menos (338).

El seguimiento y observación durante las primeras 72 horas se relaciona con estudios que muestran la presentación de delirio en las primeras 12 horas después de la cirugía y que llegan a resolverse

generalmente a las 48 afectando la estadía hospitalaria (232-235). Los pacientes con delirio de nuestro estudio tuvieron más días de hospitalización en el grupo PRO que DEX (27 vs 10) que de alguna manera guardan similitud con los promedios de casos estudiados tanto para el postoperatorio de cirugía de cadera como de rodilla (317,339).

Ante esta evidencia, para el requerimiento de un sedante en cirugías del adulto mayor o en pacientes susceptibles de desarrollar DPO se hace necesaria la elección de un fármaco que haya demostrado en diferentes escenarios la menor incidencia de delirio, efectivamente en nuestro estudio, aunque se presentó DPO con dexmedetomidina este fue el 50% de los casos del grupo de propofol. Considerando las casi iguales condiciones y características de los pacientes en que se utilizaron los hipnóticos, quedaría por analizar sus efectos y relacionarlos con los mecanismos de acción de cada fármaco, mientras propofol actúa como modulador en los receptores GABA, factor que podría aumentar la incidencia de DPO, dexmedetomidina en cambio actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa 2 ($RA\alpha-2$), y aunque no previene la aparición de delirio tampoco aumenta su incidencia.

Relacionar DPO con el nivel de sedación no fue posible en nuestro estudio puesto que el objetivo fue obtener un nivel Ramsay 3-4, con BIS que en ningún caso fue inferior a 75, en contraste con sedaciones profundas que si demostraron estar asociadas en aumentar la prevalencia de DPO y que evitarlo podría disminuirla hasta en el 50% de los casos (275).

La no relación de DPO con requerimientos transfusionales y tiempos quirúrgicos podría estar relacionada con los protocolos quirúrgicos que se aplicaron y la adecuada selección de los pacientes. En concordancia con otros autores, las dosis, cantidad de hipnóticos y analgesia postoperatoria no influyeron en la aparición de delirio (265). En estudios similares la calidad de la analgesia en los pacientes que reciben dexmedetomidina se refleja en los menores requerimientos de analgésicos en las primeras 24 horas en el postoperatorio (340-342), esto es un factor importante que pudo haber influido en disminuir la posibilidad de delirio como consecuencia de menor dolor.

La valoración con el Método para la Evaluación de la Confusión CAM (Por sus siglas en inglés de Confusion Assesment Method) se realizó en el caso de encontrar indicadores tempranos de delirio, este recurso es de gran aceptación puesto que tiene mas del 90% de sensibilidad y especificidad en adultos mayores hospitalizados y no hospitalizados para detectar DPO (278).



6 CONCLUSIONES

1. El presente estudio demuestra que dexmedetomidina, de acuerdo a las dosis utilizadas fué eficaz en lograr un nivel de sedación adecuado en cirugía de reemplazo de rodilla y cadera bajo anestesia espinal.
2. La dexmedetomidina produce menos efectos respiratorios, mayor bradicardia y menor depresión de la presión arterial.
3. El nivel de sedación propuesto no dió lugar a efectos importantes en la hemodinamia, oxigenación y ventilación que ocasionaron la toma de medidas extremas ni repercutió en la morbilidad o mortalidad peri operatoria en las primeras setenta y dos horas. Es una técnica segura
4. La posibilidad de delirio a pesar de no estar exenta es menor que la de otros fármacos, por lo que aconsejamos su utilización prioritaria en los pacientes con mayor riesgo de sufrir este tipo de complicaciones.
5. La monitorización del estado de consciencia, actividad cerebral, oxigenación y ventilación son estándares que brindan mayor seguridad en los pacientes que reciben hipnóticos que poco afectan la respiración como dexmedetomidina.



7 BIBLIOGRAFIA

1. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2002; 288: 3137-46.
2. Issanen P, Aro S, Slati P, Sintonen H, Paavolainen P. Health and quality of life before and after hip or knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1995; 10: 169-75.
3. WHO. WHO methods for life expectancy and healthy life expectancy. Geneva: World Health Organization, marzo 2014. Publicado en: http://www.who.int/healthinfo/statistics/LT_method_1990_2012.pdf. Revisado 01/07/2014.
4. OMS. Envejecer bien, una prioridad mundial. Publicado en la web en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/es/>. Revisado en 30/11/ 2014.
5. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults present status and future implications. *Lancet*. 2015; 385:563-75.
6. March LM, Cross MJ, Lapsley H, Tribe K, Courtenay B, Brooks P. Outcomes after hip or knee replacement surgery for osteoarthritis. A prospective cohort study comparing patients'

- quality of life before and after surgery with age related population norms. *Med J Aust.* 1999; 171: 235-8.
7. Jones CA, Voaklander DC, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. Health related quality of life outcomes after total hip and knee arthroplasties in a community-based population. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1745-52.
 8. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A (5): 963-74.
 9. Jones CA, Voaklander DC, Suarez-Alma ME. Determinants of function after total knee arthroplasty. *Phys Ther.* 2003; 83: 696-706.
 10. Singh JA. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *The Open Orthopaedics Journal.* 2011; 5: 80-5.
 11. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States - an alternative projection model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25:1797-803.
 12. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Widmer M, Maravic M, Gómez-Barrena E, de Pina M de F, Manno V, Torre M, Walter WL, de Steiger R, Geesink RG, Peltola M, Röder C. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop.* 2011; 35:1783-9

13. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:407-16.
14. Johnson RL, Kopp SL, Burkle CM, Duncan CM, Jacob AK, Erwin PJ, Murad MH, Mantilla CB. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth.* 2016; 116:163-76.
15. White PF, White LM, Monk T, Jakobsson J, Raeder J, Mulroy MF, Bertini L, Torri G, Solca M, Pittoni G, Bettelli G. Perioperative care for the older outpatient undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2012; 114:1190-215.
16. Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003; 17:207-18.
17. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003; 163:2716-24.
18. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, Katz N, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA.* 1994; 272:1518-22.
19. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2017; 17:298.

20. Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, Jones EL, Arcomano TR, Moore JT, Robinson TN. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg.* 2017; 214:1036-8.
21. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog.* 2015; 62:31-9.
22. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93:382-94.
23. Scholz J, Tonner PH. α_2 -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anesthesiol.* 2000;13: 437-42.
24. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:869-76.
25. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, Katznelson R. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2016; 124:362-8.
26. Tripathi M, Nath SS, Chaudhary A, Singh PK, Pandey CM. Patient controlled sedation during neuraxial anesthesia. *J Postgrad Med.* 2009; 55: 108-12.
27. Irwin MG, Thompson N, Kenney GNC. Patient-maintained propofol sedation: assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia.* 1997; 54:525-30.
28. Özkan D, Akkaya T, Yalcindag A, Hanci T, Gönen E, Gümüş H, Delibas N. Propofol sedation in total knee replacement : effects

- on oxidative stress and ischemia-reperfusion damage. *Anaesthesist*. 2013; 62:537-42.
29. ASA. Position on Monitored Anesthesia Care 2008. Publicado en: <http://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/position-on-monitored-anesthesia-care.pdf>. Revisado 06/06/2017.
 30. Ghisi D, Fanelli A, Tosi M, Nuzzi M, Fanelli G. Monitored anesthesia care. *Minerva Anestesiol*. 2005; 71:533-8.
 31. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JWB, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990; 73:826-30.
 32. Das S, Ghosh S. Monitored anesthesia care: An overview. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015; 31:27-9
 33. Servin FS, Raeder JC, Merle JC, Wattwil M, Hanson AL, Lauwers MH, Aitkenhead A, Marty J, Reite K, Martisson S, Wostyn L. Remifentanyl sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 463:309-15.
 34. ASA Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96:1004-17.
 35. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17:576-84.
 36. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored

- anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006; 104:228-34
37. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86: 836-47
38. Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, Mascha EJ, Sessler DI, Turan A. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidina and propofol. *Anesth Analg*. 2009; 109: 1811-5
39. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;52: 192-6
40. FDA. Propofol. Publicado en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019627s066lbl.pdf. Revisado en 10/11/2017.
41. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr. Med. Chem*. 2000;7: 249-71.
42. Krasowski MD, Jenkins A, Flood P, Kung AY, Hopfinger AJ, Harrison NL. General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001;297: 338-51.

43. Haeseler G, Karst M, Foadi N, Gudehus S, Roeder A, Hecker H, Dengler R, Leuwer M. High-affinity blockade of voltage-operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated propofol analogues. *British Journal of Pharmacology*. 2008;155: 265-75.
44. Levitt D, Schnider T. Human physiologically based pharmacokinetic model for propofol. *BMC Anesthesiology*. 2005; 5:4.
45. Levitt DG. PKQuest: volatile solutes - application to enflurane, nitrous oxide, halothane, methoxyflurane and toluene pharmacokinetics. *BMC Anesthesiology*. 2002; 2:5.
46. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: Implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47:35-42.
47. Shine TS, Murray MJ. Intraoperative management of aortic aneurysm surgery. *Anesthesiol Clin North America*, 2004, 22, 289–305, vii.
48. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica*. 1988; 18: 429-40.
49. Favetta P, Dufresne C, Desage M, Païssé O, Perdrix JP, Bouliou R, Guitton J. Detection of new propofol metabolites in human urine using gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry techniques. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2000; 14: 1932-6.

50. Favetta P, Degoute CS, Perdrix JP, Dufresne C, Bouliou R, Guitton J. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 653-8.
51. Bleeker C, Vree T, Lagerwerf A, Willems-van Bree E. Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *Br J Anaesth.* 2008; 101:207-12.
52. Sebel PS, Lowden JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989;7: 260-77.
53. Zettervall SL, Sirajuddin S, Akst S, Valdez C, Golshani C, Amdur RL, Sarani B, Dunne JR. Use of propofol as an induction agent in the acutely injured patient. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2015; 41:405-11.
54. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology.* 2005; 102:327-30.
55. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17:308-26.
56. Robinson B, Ebert T, O'Brien T, Colincó MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. *Anesthesiology.* 1997. 86: 64-72.
57. Foex P, Diedericks J, Sear JW. Cardiovascular effects of propofol. *Journal of Drug Development.* 1991; 4: 3-9.
58. Coates DP, Monk CR, Prys roberts C, Turtle M. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol

- during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1987; 66: 64-70.
59. Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OHG. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia*. 1991;46: 99-105.
60. Lepage J-YM, Pinaud ML, Helias JH, Juge CM, Cozian AY, Farinot R, Souron RJ. Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: assessment with a radionuclide approach. *Anesth Analg*. 1988; 67: 949-55.
61. Fairfield JE, Dritsas A, Beale RJ. Haemodynamic effects of propofol: induction with 2.5 mg kg⁻¹. *Br J Anaesth*. 1991; 67: 618-20.
62. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. Studies in association with peripheral arterial surgery. *Br J Anaesth*. 1987; 59: 954-60.
63. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, Beeckman CP, Hanegreefs GH. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth*. 1987; 59: 1115-20.
64. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988; 60: 3-9.

65. De Wit F, Van Vliet AL, De Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, de Jonge E, Veelo DP, Geerts BF. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth.* 2016; 116:784-9.
66. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1993; 1091: 6-7.
67. Wang L, Jiang W. Propofol induces endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and activation in human umbilical vein endothelial cells by inhibiting protein kinase C delta expression. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27:258-64.
68. Sinha S, Sinharoy P, Bratz IN, Damron DS. Propofol causes vasodilation in vivo via TRPA1 ion channels: role of nitric oxide and BKCa channels. *PLoS One.* 2015 10(4) e 0122189.
69. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999; 90:1502-16.
70. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler DI. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2004; 10:1112-21.
71. Imagawa A, Hata H, Nakatsu M, Matsumi A, Ueta E, Suto K, Terasawa H, Sakae H, Takeuchi K, Fujihara M, Endo H, Yasuhara H, Ishihara S, Kanzaki H, Jinno H, Kamada H, Kaji E, Moriya A, Ando M. A target-controlled infusion system with bispectral index monitoring of propofol sedation during

- endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*. 2015;3: E2-6.
72. Clouzeau B, Bui HN, Guilhon E, Grenouillet-Delacre M, Leger MS, Saghi T, Pillot J, Filloux B, Coz S, Boyer A, Vargas F, Gruson D, Hilbert G. Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2011; 37:1969-75.
73. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54:146-65.
74. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit care Clin*. 2001;7 :221-6.
75. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81: 1527-34.
76. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol*. 2009; 605:1-8.
77. Chen HP, Hsu YH, Hua KC, Lin CC, Lo YF, Yu HP. Comparison of sevoflurane versus propofol under auditory evoked potential monitoring in female patients undergoing breast surgery. *Biomed J*. 2013; 36:125-31.
78. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Analgesic and antihyperalgesic properties of

- propofol in a human pain model. *Anesthesiology*. 2010 A; 113:421-8.
79. Wang P, Chen J, Mu LH, Du QH, Niu XH, Zhang MY. Propofol inhibits invasion and enhances paclitaxel-induced apoptosis in ovarian cancer cells through the suppression of the transcription factor slug. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17:1722-9.
80. Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD 011107.
81. Bassett CW, Talusan-Canlas E, Holtzin L, Kumar S, Chiaramonte LT. Case report: an adverse reaction to propofol in a patient with egg hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 242.
82. Nishiyama T, Hanaoka K. Propofol-induced bronchoconstriction: two case reports. *Anesth Analg*. 2001; 93: 645-6.
83. Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, Hendrick AE. Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 398-401.
84. Asserhoj L, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016; 116: 77-82.
85. Harper NJN. Propofol and food allergy. *British Journal of Anaesthesia*. 2016, 116: 11-13.
86. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name

- for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29: 1417-25.
87. Schramm BM, Orser BA. Dystonic reaction to propofol attenuated by benztropine (Cogentin). *Anesth Analg*. 2002;94: 1237-40.
88. Islander G, Vinge E. Severe neuroexcitatory symptoms after anaesthesia: With focus on propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44:144-9.
89. Jung SL, Hyun SJ, Byeong JP. Green discoloration of urine after propofol infusion. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2013;65: 177-9.
90. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: As safe as safe can be. *Semin Anesth Perioper Med Pain*. 2006;25: 77-83.
91. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000; 93:1345-9.
92. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999; 54:1136-42.
93. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988; 150:9-14.
94. Buerkle H, Yaksh T. Pharmacological evidence for different alpha2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth*. 1998; 81:208-15.

95. Giovannitti JA, Thoms SMA, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog.* 2015; 62:31-9.
96. Ruiqin L, Feng Q, Junlong Z, Yong J, Dengxin Z, Zhiyun S, Weifu L. Antinociceptive effects of dexmedetomidine via spinal substance P and CGRP. *Transl Neurosci.* 2015; 6: 259-64.
97. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:2064-74.
98. Ulger F, Bozkurt A, Bilge SS, Ilkaya F, Dilek A, Bostanci MO, Ciftcioglu E, Güldogus F. The antinociceptive effects of intravenous dexmedetomidine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: the role of opioid receptors. *Anesth Analg.* 2009; 109:616-22.
99. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Salonen M, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine—a novel alpha2-adrenoceptor agonist in healthy volunteers. *Pain.* 1991; 46:281-5.
100. Mansikka H, Lähdesmäki J, Scheinin M, Pertovaara A. Alpha(2A) adrenoceptors contribute to feedback inhibition of capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesthesiology.* 2004; 101:185-90.
101. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin.* 2009; 25:451-69.

102. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56:691-3.
103. Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT, Jusko WJ. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:1197-207.
104. Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67:825-31.
105. Li BL, Zhang N, Huang JX, Qiu QQ, Tian H, Ni J, Song XR, Yuen VM, Irwin MG. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. *Anaesthesia.* 2016; 71:522-528.
106. Chue PS, Chue JA. A Review of the Clinical Uses of Dexmedetomidine. *Int J Clin Anesthesiol.* 2017;5: 1080.
107. Gertler R. Dexmedetomidine: a novel sedative –analgesic agent. *BUMC proceedings.* 2001; 14:13-21.
108. Colin PJ, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Reytjens KMEM, Absalom AR, Vereecke HEM, Struys MMRF. Dexmedetomidine pharmacodynamics in healthy volunteers: 2. Haemodynamic profile. *Br J Anaesth.* 2017; 119:211-20.
109. Kuang Y, Xiang YX, Guo CX, Zhang RR, Yang G, Hou GF, Tan HY, Huang L, Huang J, Ouyang W, Duan KM, Wang SY, Li JL, Pei Q. Population pharmacokinetics study of dexmedetomidine in

- Chinese adult patients during spinal anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54:200-07.
110. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, Reyntjens KM, Absalom AR, Vereecke HE, Struys MM. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2015; 123:357-67.
111. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth.* 2002; 88:669-75.
112. Iiro T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, Garratt C, Ahtola-Sätälä T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15: R257.
113. Väitalo PA, Ahtola-Sätälä T, Wighton A, Sarapohja T, Pohjanjousi P, Garratt C. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin Drug Invest.* 2013; 33:579-87.
114. Iiro T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen JP, Scheinin M, Schwilden H, Schüttler J, Olkkola KT. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2012; 108:460-8.
115. Zhang T, Deng Y, He P, He Z, Wang X. Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery. *J Clin Anesth.* 2015; 27:632-7.

116. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetic and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2000; 14:261-9.
117. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56:691-693.
118. Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT, Jusko WJ. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:1197-207.
119. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J, Warzybok J, Małkiewicz T, Matysiak J, Klupczyńska A, Trojanowska I, Kokot Z, Grześkowiak E, Krzyżanski W, Bienert A. Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018; 45:277-84.
120. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2001; 93:1205-9.
121. Lee S, Kim B-H, Lim K, Stalker D, Wisemandle W, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37:698-703.

122. Kivistö KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46:345-9.
123. Dutta S, Lal R, Karol MD, Cohen T, Ebert T. Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* 2000; 89:519-27.
124. Liu DL, Jeppsson B, Hakansson CH, Odselius R. Multiple-system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption. *Arch Surg.* 1996; 131: 442-7.
125. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007;356: 1545-59.
126. Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci.* 2006; 11: 520-8.
127. Rotstein OD. Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome: gut origin, protection, and decontamination. *Surg Infect.* 2000; 1: 217-23.
128. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang WQ, Deng LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2014; 112:1055-64.
129. Si Y, Bao H, Han L, Shi H, Zhang Y, Xu L, Liu C, Wang J, Yang X, Vohra A, Ma D. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation. *J Transl Med.* 2013; 11:141.

130. Song JC, Gao H, Qiu HB, Chen QB, Cai MH, Zhang MZ, Lu ZJ. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with obstructive jaundice: A clinical trial. *PLoS One*. 2018;13: e0207427.
131. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth*. 2008; 100:697-700.
132. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 78:813-20.
133. Lin L, Guo X, Zhang M-Z, Sun Y, Bai J. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Chinese post-surgical intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55:359-67.
134. Rolle A, Paredes S, Cortinez LI, Anderson BJ, Quezada N, Solari S, Allende F, Torres J, Cabrera D, Contreras V, Carmona J, Ramirez C, Oliveros AM, Ibacache M. Dexmedetomidine metabolic clearance is not affected by fat mass in obese patients. *Br J Anaesth*. 2018;120:969-77.
135. Obara S, Imaizumi T, Hakozaiki T, Hosono A, Iseki Y, Sanbe N, Murakawa M. Evaluation of pharmacokinetic models of intravenous dexmedetomidine in sedated patients under spinal anesthesia. *J Anesth*. 2018; 32:33-40.
136. Wiczling P, Bartkowska-Sniatwowska A, Szerkus O, Siluk D, Rosada-Kurasinska J, Warzybok J Borsuk A, Kaliszan R, Grzeskowiak E, Bienert A. The pharmacokinetics of

- dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016; 43:315-24.
137. Weering MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56:893-913.
138. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 1997; 85:1136-42.
139. Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NH, Puga V, de la Fuente N, Auad H, Solari S, Allende FA, Ibacache M. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:1501-8.
140. Kuang Y, Xiang YX, Guo CX, Zhang RR, Yang G, Hou GF, Tan HY, Huang L, Huang J, Ouyang W, Duan KM, Wang SY, Li JL, Pei Q. Population pharmacokinetics study of dexmedetomidine in Chinese adult patients during spinal anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54:200-7.
141. Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Can J Physiol Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Pharmacol.* 2004; 82:359-62.
142. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs.* 2015; 75:1119-30.

143. Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 24: 443-51.
144. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology.* 1992; 77:1134-42.
145. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21:457-61.
146. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative amnesia, analgesic properties of small doses of dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000; 90: 699-75.
147. Xu H, Aibiki M, Seiki K, Ogura S, Ogli K. Effects of dexmedetomidine, an alpha 2 adrenoceptor agonist on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton Nerve Syst.* 1998; 71:48-54.
148. Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology.* 1990; 73:919-22.
149. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289:194-202.

150. Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Kuiper R, Schouten O, Goei D, Elhendy A, Verhagen HJ, Thomson IR, Bax JJ, Fleisher LA, Poldermans D. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 2010; 112:1316-24.
151. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:360-7.
152. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277-314.
153. Lee SH, Na S, Kim N, Ban MG, Shin SE, Oh YJ. The Effects of Dexmedetomidine on Myocardial Function Assessed by Tissue Doppler Echocardiography During General Anesthesia in Patients with Diastolic Dysfunction: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6): e 2805.
154. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and

- remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004; 101:1066-76.
155. Lodenius Å, Ebberyd A, Hårdemark Cedborg A, Hagel E, Mkrtchian S, Christensson E, Ullman J, Scheinin M, Eriksson LI, Jonsson Fagerlund M. Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers: a nonblinded, randomized crossover study. *Anesthesiology*.2016; 125:700-15.
156. US Food and Drug Administration. Precedex label. 1999. Publicado en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/21038lbl.pdf. Revisado en 14/11 2016.
157. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. 2016. Publicado en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf. Revisado en 14/11 2016.
158. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for sedation of patient Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for ICU sedation: a cost-effectiveness analysis. 2014.
159. Massad IM, Mohsen WA, Basha AS, Al-Zaben KR, Al-Mustafa MM, Alghanem SM. A balanced anesthesia with dexmedetomidine decreases postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Saudi Med J*. 2009; 30:1537-41.

160. Al-Zaben KR, Qudaisat IY, Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Mustafa MM, Al-Oweidi AS, Abu-Halaweh SA, Abu-Ali HM, Saleem MM. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27:247-52.
161. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22:386-91.
162. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ, Fan SZ. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2009; 102:117-22.
163. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83:1294-308.
164. Afsani N. Clinical application of dexmedetomidine. *S Afr J Anaesthesiol Analg.* 2010;16:50-6.
165. Chue PS, Chue JA. A Review of the Clinical Uses of Dexmedetomidine. *Int J Clin Anesthesiol.* 2017; 5: 1080.
166. Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, Grenier E, Arheart KL, Barron ME. A Randomized, Controlled Trial on Dexmedetomidine for Providing Adequate Sedation and Hemodynamic Control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25:233-7.

167. Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology*. 2005; 103:269-73.
168. Bekker AY, Basile J, Gold M, Riles T, Adelman M, Cuff G, Mathew JP, Goldberg JD. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: Efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004; 16:126-35.
169. Ghali A, Mahfouz AK, Ihanamäki T, El Btarny AM. Dexmedetomidine versus propofol for sedation in patients undergoing vitreoretinal surgery under subTenon's anesthesia. *Saudi J Anaesth*. 2011; 5:36-41.
170. Piper SN, Maleck WH, Boldt J, Suttner SW, Schmidt CC, Reich DG. A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg*. 2000; 90: 954-7.
171. Quan N, Xin L, Ungar AL, Blatteis CM. Preoptic norepinephrine-induced hypothermia is mediated by α_2 -adrenoceptors. *Am J Physiol*. 1992;262: 407-11.
172. Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha-adrenergic pathways. *Diabetes*. 1978; 27:554-62.
173. Coppens M, Van Limmen JG, Schnider T, Wyler B, Bonte S, Dewaele F, Struys MM, Vereecke HE. Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of

- the predicted effect-site concentration: Performance of three pharmacokinetic-dynamic models. *Br J Anaesth.* 2010; 104:452-8.
174. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011; 5:128-33.
175. Barends CR, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One.* 2017; 20:12: e0169525.
176. Sim JH, Yu HJ, Kim ST. The effects of different loading doses of dexmedetomidine on sedation. *Korean J Anesthesiol.* 2014; 67:8-12.
177. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care.* 2012; 16: 1-11.
178. Piao G, Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2014; 10: 19-24.
179. Ri HS, Baek SH, Yoon JU, Byeon GJ, Kim HY, Yoon JP. Optimal dose of dexmedetomidine for sedation during epidural anesthesia. *Anesth Pain Med.* 2017; 12:261-5.
180. Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 1572-8.
181. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesth.* 2011; 28: 3-6.

182. Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, Webster NR. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2013; 111:703-10.
183. Nunes SL, Forsberg S, Blomqvist H, Berggren L, Sörberg M, Sarapohja T, Wickerts CJ. Effect of Sedation Regimen on Weaning from Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. *Clin Drug Investig*. 2018; 38:535-43.
184. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen KM, Sarapohja T, Apajasalo M, Takala J. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Crit Care*. 2015; 19:67.
185. Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, Gupta A, Agarwal A, Singh TK, Badada V and Dwivedi Y. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18: 431-6.
186. Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA and Leavitt BJ. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005; 33: 940-5.
187. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012; 307: 1151-60.

188. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, Mcgrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010; 14: 1-12.
189. De Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007; 62: 521-5.
190. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2006; 22: 313-7.
191. Hardin KA. Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest*. 2009; 136: 284-94.
192. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, Ely EW. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients importance of sleep deprivation. *Crit Care*. 2009; 13: 1-8.
193. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. *Am J Crit Care*. 2000; 9:20-27.
194. Lawhead RG, Blaxall HS, Bylund DB. Alpha-2A is the predominant alpha-2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anesthesiology*. 1992; 77: 983-91.
195. Almetwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA, Siddiqui AK, Alghamdi AM, Shafi MA, Elsaleh AR. Effect of intra-articular

- dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 395-9.
196. Song J, Ji Q, Sun Q, Gao T, Liu K, Li L. The Opioid-sparing Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion After Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2016; 28:14-20.
197. Goodwin HE, Gill RS, Murakami PN, Thompson CB, Lewin JJ, Mirski MA. Dexmedetomidine preserves attention/calculation when used for cooperative and short-term intensive care unit sedation. *J Crit Care.* 2013; 28:1113. e7-1113.e10.
198. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46: e825-e873.
199. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017; 376:905-7.
200. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991; 67:41-8.

201. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 3.
202. Colin PJ, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Reyntjens KMEM, Absalom AR, Vereecke HEM, Struys MMRF. Dexmedetomidine pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in healthy volunteers: Influence of arousal on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth*. 2017; 119:200-10.
203. Obara S, Imaizumi T, Hakozaiki T, Hosono A, Iseki Y, Sanbe N, Murakawa M. Evaluation of pharmacokinetic models of intravenous dexmedetomidine in sedated patients under spinal anesthesia. *J Anesth*. 2018; 32:33-40.
204. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941; 2: 281-4.
205. Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K. Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification scale. *AANA J*. 2003; 71:265-74.
206. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 1995; 50:195-9.
207. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. The ASA Physical Status Classification: Inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care*. 2002; 30:633-40.

208. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978; 49:239-43.
209. Ranta S, Hynynen M, Tammisto T. A survey of the ASA physical status classification: significant variation in allocation among Finnish anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:629-32.
210. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2014; 113:424-32.
211. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974; 2: 656-9.
212. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000; 355:707-11.
213. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil I, Padilla R, Gan TJ, Domino K. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004; 99:833-9.
214. ASA. <https://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>. Revisado en 07/2018.
215. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys

- MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35:6-24.
216. Pandit J, Cook T, Jonker W, O'Sullivan E. A national survey of anaesthetists (NAP 5 Baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK. *Br J Anaesth.* 2013; 110:501-9.
217. Covidien. Publicado en <http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc252087.pdf?contentID=77508&contenttype=application/pdf>. Monitoring Consciousness Using the Bispectral Index™ (BIS) During Anesthesia. Revisado en 09/10/2017.
218. Soto GR, Fu ES, Smith RA, Miguel RV. Bispectral index and the incidence of apnea during monitored anesthesia care. *Ambul Surg.* 2005; 12:81-4.
219. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72:329-36.
220. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, Kaymak C, Basar H. Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16:660-6.
221. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K,

- Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *PNAS*. 2013; 110: E1142-51.
222. Robbertze R, Posner KL, Domino KB. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19:436-42.
223. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Sun X, Chiu YL, Fleischut P, Danninger T, Mazumda M. Sleep Apnea and Total Joint Arthroplasty under Various Types of Anesthesia: A Population-Based Study of Perioperative Outcome. *Reg Anesth Pain Med*. 2013; 38: 274-81.
224. Sheahan CG, Mathews DM. Monitoring and delivery of sedation. *Br J Anaesth*. 2014;113 Suppl 2:ii37-47.
225. American Society of Anesthesiologists. Standards for basic anesthetic monitoring. 2010. Publicado en: <http://www.asahw.org/For-Members/Clinical/Information/Standards/-Guidelines-and-Statements.aspx>. Revisado 07/07/2017.
226. Academy of Medical Royal Colleges. Safe sedation practice for healthcare procedures standards and guidance. 2013. Publicado en: <http://www.rcoa.ac.uk/system/files/PUB-SafeSedPrac2013.pdf>. Revisado 07/07/2017.
227. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys

- MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. Eur J Anaesthesiol. 2018; 35:6-24.
228. Soto RG, Fu ES, Vila H, Miguel RV. Capnography. Accurately Detects Apnea During Monitored Anesthesia Care. Anesth Analg. 2004; 99:379-82.
229. Cacho G, Pérez-Calle JL, Barbado A, Lledó JL, Ojea R, Fernández-Rodríguez CM. Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102:86-9.
230. Burton JH, Harrah JD, Germann CA, Dillon DC. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? Acad Emerg Med. 2006;5: 500-4.
231. Deitch K, Miner J, Chudnofsky CR, Dominici P, Latta D. Does end tidal CO₂ monitoring during emergency department procedural sedation and analgesia with propofol decrease the incidence of hypoxic events? A randomized, controlled trial. Ann Emerg Med. 2010; 55:258-64.
232. Vásquez-Márquez I, Castellanos-Olivares A.^[1]_[SEP] Delirio postoperatorio en el paciente geriátrico. Rev Mex Anesthesiol. 2011; 34: S190-S194.
233. Brown TM, Boyle MF. ABC of psychological medicine. Delirium. BMJ Am J Health Syst Pharm. 2000; 57:862-70.
234. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2000; 48:618-24.

235. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:360-8.
236. The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. 2015; 220:138-48.
237. Smith PJ, Attix DK, Weldon C, Greene NH, Monk TG. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology*. 2009; 110:781-7.
238. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL. Central nervous system dysfunction after non-cardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*. 2007; 106:622-8.
239. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesth*. 2006; 53:669-77.
240. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76:394-403.
241. Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth*. 2010; 57:843-8.
242. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg*. 2004; 99:1648-54.

243. Silverstein J, Steinmetz J, Reichenberg A, Harvey P, Rasmussen L. Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment: Which Domains Are Most Vulnerable? *American Society of Anesthesiologists*. 2007;106: 431- 5.
244. Xian Su, Zhao-Ting Meng, Xin-Hai Wu, Fan Cui, Hong-Liang Li, Dong-Xin Wang, Xi Zhu, [SEP]Sai-Nan Zhu, Mervyn Maze, Daqing Ma. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016; 388:1893-902.
245. Silverstein JI, Badlani OH, Smith AD. Management of benign prostatic hyperplasia. Alternatives to standard therapy. *Geriatr Clin North Am*. 1990; 6:69-84. [SEP]
246. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80:1223-32.
247. Rasmussen LS, Moller JT. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin North America*. 2000; 18:59-70.
248. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: a review of 80 primary data collection studies. *Arch Intern Med*. 1995; 155:461-5.
249. Maldonado J, Dhimi N, Wise L. Clinical implications of the recognition and management of delirium in general medical wards. *Psychosomatics*. 2003; 44:157-8.
250. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery: A Systematic

- Review. American Society of Anesthesiologists. 2007; 106: 423-30.
251. Fitzpatrick S, Owen K. Postoperative Cognitive Disorders: Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction. Publicado en: https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/8c6f8f69fda03c9f78a3eca904980fa6-atow-385-00-01.pdf. Revisado en 10/12 2018.
252. Tabet N, Hudson S, Sweeney V, Saver J, Bryant C, Macdonald A. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing*. 2005; 34:152-6
253. Leslie DL, Zhang Y, Bofardus ST, Holford TR, Leo-Summers LS, Inouye SK. Consequences of preventing delirium in hospitalized older adults on nursing home costs. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:405-9.
254. Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*. 2019; 128:781-8.
255. Nightingale S, Holmes J, Mason J, House A. Psychiatric illness and mortality after hip fracture. *Lancet*. 2001; 357:1264-5.
256. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:1539-46.
257. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Ayumi K, Speroff Th, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus, RS, Ely EW. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004; 32:955- 62.

258. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001; 42:68-73.
259. Radtke F, Franck M, Lendner J, Krüger KD, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013; 110:98-115.
260. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013; 25:33-42.
261. Pandharipande P, Cotton B, Shintani A. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care patients. *J Trauma*. 2008; 65:34-41.
262. Rizk P, Morris W, Oladeji P, Huo M. Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Surgery. *Geriatric orthopaedic Surgery & rehabilitation*. 2016; 7:100-5.
263. Urwin S, Parker M, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta- analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2000; 84:450-5.
264. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006; 53:669-77.
265. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:18-26.

266. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bi Spectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg.* 2006; 103:633-40.
267. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34:192-214.
268. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, Katznelson R. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2016; 124:362-8.
269. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fradakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998; 351:857-61.
270. Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): Training Manual and Coding Guide. Yale University School of Medicine; 2014.
271. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1297-304.

272. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011; 40:23-9.
273. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58:76-81.
274. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2010; 251:759-65.
275. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review *Drugs. Aging*. 2017; 34:437-43.
276. GIP/Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-subgroep N02: analgetica in 2015.
277. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg*. 2006; 102:1267-73
278. Inouye SK, vanDyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 941-8.
279. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.

280. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM- ICU). *Crit Care Med.* 2001; 29:1370-9.
281. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assesment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001; 286:2703-10.
282. National Clinical Guideline Centre (UK). Delirium: Diagnosis, Prevention and Management NICE Clinical Guidelines, No. 103. London: Royal College of Physicians (UK); 2010
283. WMA. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Publicado en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Revisado en 01/03/ 2016.
284. ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). E6 Guideline on Good Clinical Practice. Publicado en: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integrated-addendum-good-clinical-practice.html>. Revisado en 20/11/2016.
285. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Publicado en: [http:// www.cioms.ch/pautas_eticas_internacionales.htm](http://www.cioms.ch/pautas_eticas_internacionales.htm). Revisado en 11/02//2015.

286. Haynes A, Weiser TG, Berry W, Lipsitz S, Breizat A, Dellinger P, Herbosa T, Kibatala J, Lapitan MC, Merry AF, Moorthy K, Reznick RD, Taylor B, Gawande A. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med.* 2009; 360:491-9.
287. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, Scheinin H. Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 46:33-42.
288. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology.* 1992; 77:864-71
289. Davies DS, Wing LMH, Reid JL, Neill E, Tippett P, Dollery CT. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21:593-601.
290. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW and Rocha MG. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA.* 2009;301: 489-99.
291. Ludtke KA, Stanley KS, Yount NL and Gerkin RD. Retrospective review of critically ill patients experiencing alcohol withdrawal: Dexmedetomidine versus propofol and/or lorazepam continuous infusions. *Hosp Pharm.* 2015; 50:208-13.

292. Takata K, Adachi YU, Suzuki K, Obata Y, Sato S, Nishiwaki K. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: A case report and review of the literature. *J Anesth.* 2014;28: 116-20.
293. Bharati S, Pal A, Biswas C, Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: A case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2011;49: 165-7.
294. Zhang X, Wang R, Lu J, Jin W, Qian Y, Huang P, Tian R, Li Y. Effects of different doses of dexmedetomidine on heart rate and blood pressure in intensive care unit patients. *Exp Ther Med.* 2016; 11:360-66.
295. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998; 88:1170-82.
296. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2004; 101: 1112-21.
297. Petros AJ, Bogle RG., Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1993; 109: 6-7.
298. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg.* 2000; 90:834-9.

299. Goodman NW, Carter JA, Black AM. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth.* 1987; 59:1497-503.
300. Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conard PF, Gross JB. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology.* 1993; 79:1177-82.
301. Kashiwagi M, Okada Y, Kuwana S, Sakuraba S, Ochiai R, Takeda J. A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. *Anesth Analg.* 2004; 99:49-55.
302. Lodenius Å, Ebberyd A, Hårdemark Cedborg A, Hagel E, Mkrtchian S, Christensson E, Ullman J, Scheinin M, Eriksson LI, Jonsson Fagerlund M. Sedation with Dexmedetomidine or Propofol Impairs Hypoxic Control of Breathing in Healthy Male Volunteers. *Anesthesiology.* 2016; 125:700-15.
303. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, Secchi R, Sutton J, Eglen RM. Assessment of the role of α 2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol.* 1997; 122: 1339-44.
304. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2000; 93:728-34.
305. Tverskoy M, Shagal M, Finger J, Kissin I. Subarachnoid bupivacaine blockade decreases midazolam and thiopental hypnotic requirements. *J Clin Anesth.* 1994; 6:487-90.

306. Ozkan-Seyhan T, Sungur MO, Senturk E, Karadeniz M, Basel A, Senturk M, Akpir K. BIS guided sedation with propofol during spinal anaesthesia: influence of anaesthetic level on sedation requirement. *Br J Anaesth.* 2006; 96:645-9.
307. Eappen S, Kissin I. Effect of subarachnoid bupivacaine block on anesthetic requirements for thiopental in rats. *Anesthesiology.* 1998; 88:1036-42.
308. Kanata K, Sakura S, Kushizaki H, Nakatani T, Saito Y. Effects of epidural anesthesia with 0.2 % and 1 % ropivacaine on predicted propofol concentrations and bispectral index values at three clinical end points. *J Clin Anesth.* 2006; 18:409-14.
309. Imagawa A, Hata H, Nakatsu M, Matsumi A, Ueta E, Suto K, Terasawa H, Sakae H, Takeuchi K, Fujihara M, Endo H, Yasuhara H, Ishihara S, Kanzaki H, Jinno H, Kamada H, Kaji E, Moriya A, Ando M. A target-controlled infusion system with bispectral index monitoring of propofol sedation during endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open.* 2015;3: E2-6.
310. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology.* 2010; 113:421-8.
311. Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg.* 2008; 106:264-9.
312. Qiu Q, Choi SW, Wong SS, Irwin MG, Cheung CW. Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol

- on postoperative pain outcomes - a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016; 71: 1222-33.
313. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker, AY. Monitored Anesthesia Care with Dexmedetomidine: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Anesthesiology*. 2010; 110:47-56.
314. Susano MJ, Scheetz SD, Grasfield RH, Cheung D, Xu X, Kang JD, Smith TR, Lu Y, Groff MW, Chi JH, Crosby G, Culley DJ. Retrospective analysis of perioperative variables associated with postoperative delirium and other adverse outcomes in older patients after spine surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2018;31: 1-7.
315. Pendlebury ST, Lovett NG, Smith, SC, Dutta N, Bendon C, Lloyd-Lavery A, Mehta Z, Rothwell PM. Observational, longitudinal study of delirium in consecutive unselected acute medical admissions: Age-specific rates and associated factors, mortality and re-admission. *BMJ Open* 2015, 5, e007808.
316. Elsamadicy AA, Wang TY, Back AG, Lydon, E, Reddy GB, Karikari IO, Gottfried ON. Post-operative delirium is an independent predictor of 30-day hospital readmission after spine surgery in the elderly (≥ 65 years old): A study of 453 consecutive elderly spine surgery patients. *J. Clin. Neurosci*. 2017; 41:128-31.
317. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni, A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson, B. Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent

- predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62:1335-40.
- 318 Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen, W, Vijitmala, K, Danpornprasert P, Toaditthep P, Thanakiattiwibun C. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol.* 2019, 19, 39. *BMC Anesthesiol.* 2019,20;19:39. doi: 10.1186/s12871-019-0694-x.
319. Shin HJ, Koo BW, Bang SU, Kim JH, Hwang JW, DO SH, Na HS. Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behavior in elderly patients undergoing orthopedic surgery compared to the propofol sedation. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83:1042-50.
320. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer Ch M, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, Haas S, Cook FE, Orav J, Lee Th H. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994; 271:134-9.
321. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32:386-96.
322. Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, Leoutsakos JM, Gottschalk A, Sieber FE. Predisposing factors for postoperative delirium after hip fracture repair in individuals with and without dementia. *J Am Geriatr. Soc.* 2011; 59:2306-13.

323. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg.* 2004; 99:1648-54.
324. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77:448-56.
325. Wang L, Seok S, Kim S, Kim K, Lee S, Lee K. The Risk Factors of Postoperative Delirium after Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2017; 6:600-5.
326. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49:516-22.
327. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003; 17:259-72.
328. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75:378-89.
329. Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C, Bollegalla N, Turzanski S, Seto E, Kim J, Dulay P, Scarrow S, Bhalerao S. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg.* 2005; 20:560-7.
330. Alagiakrishnan K, Marrie T, Rolfson D, Coke W, Camicioli R, Duggan D, Launhardt B, Fisher B, Gordon D, Hervas-Malo M, Magee B. Simple cognitive testing (Mini-Cog) predicts in-hospital delirium in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:314-16.

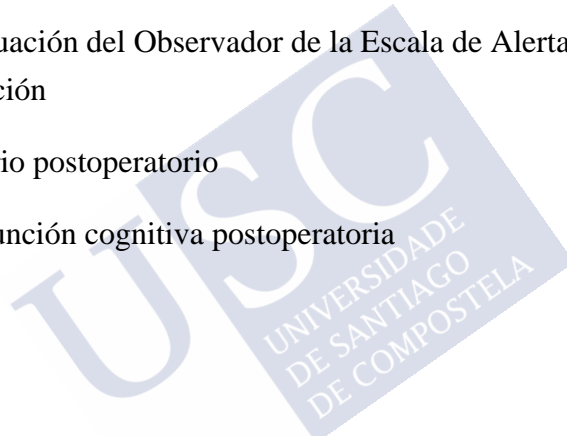
331. Sampson EL, Blanchard MR, Jones L, Tookman A, King M. Dementia in the acute hospital: prospective cohort study of prevalence and mortality. *Br J Psychiatry*. 2009; 195:61–6.
332. Sung-wan K, Nari K, Jaeseok K, Kye-Min K, Sangseok L. Risk factors for postoperative delirium following total knee arthroplasty in elderly patients. *Anesth Pain Med*. 2018; 13:143-48.
333. Gustafson Y, Brännström B, Berggren D, Ragnarsson JI, Sigaard J, Bucht G, Reiz S, Norberg A, Winblad B. A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39:655-62.
334. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:850-7.
335. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:479-84.
336. Farrell TW, Dosa D. The assessment and management of hypoactive delirium. *Med Health R I*. 2007; 90:393-5.
337. Shi Z, Mei X, Li, C, Chen Y, Zheng H, Wu Y, Zheng H, Liu L, Marcantonio ER, Xie Z, Shen Y. Postoperative Delirium Is Associated with Long-term Decline in Activities of Daily Living. *Anesthesiology*. 2019; 131:492-500.
338. Austin CA, O’Gorman T, Stern E, Emmett D, Sturmer T, Carson S, Busby- Whitehead J. Association between postoperative

- delirium and long-term cognitive function after major nonemergent surgery. *JAMA Surg.* 2019; 154: 328-34.
339. Huang J, Sprung J, Weingarten TN. Delirium following total joint replacement surgery. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019; 19:81-5.
340. Chan IA, Maslany JG, Gorman KJ, O'Brien JM, McKay WP. Dexmedetomidine during total knee arthroplasty performed under spinal anesthesia decreases opioid use: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2016; 63:569-76.
341. Shin HJ, Do SH, Lee JS, Kim TK, Na HS. Comparison of Intraoperative Sedation with Dexmedetomidine Versus Propofol on Acute Postoperative Pain in Total Knee Arthroplasty Under Spinal Anesthesia: A Randomized Trial. *Anesth Analg.* 2018 Apr 5. doi: 10.1213/ANE.0000000000003315.
342. Kim D, Jeong JS, Park H, Sung KS, Choi SJ, Gwak MS, Kim GS, Hahm TS, Ko JS. Postoperative pain control after the use of dexmedetomidine and propofol to sedate patients undergoing ankle surgery under spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2019.13;12:1479-87.

8 INDICE DE ABREVIATURAS, VALORES ANALÍTICOS

CD:	Número de cambio o reajuste de dosis
FR:	Frecuencia respiratoria
BIS:	Análisis bi-espectral
Ramsay:	Escala de Ramsay
PAS:	Presión arterial sistólica
PAM:	Presión arterial media
PAD:	Presión arterial diastólica
FC:	Frecuencia cardiaca
FR:	Frecuencia respiratoria
SatO2:	Oximetría de pulso
PetCO2:	Presión parcial de dióxido de carbono exhalado
RTC:	Reemplazos totales de cadera
RTR:	Reemplazos totales de rodilla
PRO:	Propofol
DEX:	Dexmedetomidina

- CAM:** Cuidados anestésicos monitorizados
- Ce:** Concentración de un fármaco en el receptor
- Cp:** Concentración de un fármaco en plasma
- MCI:** Infusión controladas manualmente
- TCI:** Infusiones controladas por objetivo
- TIVA:** Anestesia intravenosa total
- OAA/S:** Evaluación del Observador de la Escala de Alerta / sedación
- DPO:** Delirio postoperatorio
- DCPO:** Disfunción cognitiva postoperatoria



9 INDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Propofol: estructura química	28
Figura 2:	Dexmedetomidina: Estructura química	33
Figura 3:	Escala de Ramsay en cada estadio.	83
Figura 4:	Escala de Ramsay basal en los grupos.	83
Figura 5:	Escala de Ramsay suma de mediciones para cada grupo.....	84
Figura 6:	Análisis Bi- espectral (BIS).....	85
Figura 7:	Análisis Bi- espectral (BIS) suma de mediciones para cada grupo.	86
Figura 8:	Correlación BIS – Escala de Ramsay.....	87
Figura 9:	Frecuencia cardiaca (FC), latidos por minuto	88
Figura 10:	Frecuencia cardiaca (FC), latidos por minuto	89
Figura 11:	Frecuencia cardiaca (FC) suma de mediciones para cada grupo. Latidos por minuto.....	89
Figura 12:	Presión arterial sistólica (PAS), mmHg	90
Figura 13:	Presión arterial sistólica (PAS), suma de mediciones para cada grupo, mmHg	91
Figura 14:	Presión arterial media (PAM), mmHg	93
Figura 15:	Presión arterial media (PAM), suma de mediciones para cada grupo, mmHg	93
Figura 16:	Presión arterial diastólica (PAD), mmHg	94
Figura 17:	Presión arterial diastólica (PAD), suma de mediciones para cada grupo, mmHg	95

Figura 18: Frecuencia respiratoria (FR), mmHg96

Figura 19: Frecuencia respiratoria (FR), suma de mediciones para cada grupo, respiraciones minuto97

Figura 20: Oximetría de pulso (SatO₂), % (Media+/- 1SE).98

Figura 21: Presión de CO₂ al final de la espiración (PetCO₂), mmHg.99

Figura 22: Relación frecuencia de cambio de dosis e hipnótico ... 101



10 INDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Valoración ASA del riesgo anestésico.	47
Tabla 2:	Escala de Ramsay.	49
Tabla 3:	Niveles de sedación ASA.	49
Tabla 4:	Niveles de sedación ESA/EBA.....	50
Tabla 5:	Rango de índice BIS: Relación entre el estado clínico y el EEG.....	52
Tabla 6:	Características demográficas de los pacientes.....	79
Tabla 7:	Grupos PRO y DEX distribución de acuerdo al tipo de cirugías.....	80
Tabla 8:	Valores basales: Escala de Ramsay, Análisis Bi-espectral (BIS), Frecuencia cardiaca (FC), Presión arterial sistólica (PAS), media (PAM), diastólica(PAD), Frecuencia respiratoria (FR), Oximetría de pulso (SatO ₂), Presión de CO ₂ al final de la espiración (PetCO).....	81
Tabla 9:	Infusiones promedio en los grupos en cada uno de los nueve estadíos.....	81
Tabla 10:	Escala de Ramsay promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve.....	84
Tabla 11:	Análisis Bi- espectral (BIS) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve.....	86
Tabla 12:	Frecuencia cardiaca (FC) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos.	90
Tabla 13:	Presión arterial sistólica (PAS), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos,	91

Tabla 14: Presión arterial media (PAM), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno.....	94
Tabla 15: Presión arterial diastólica (PAD), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno.....	95
Tabla 16: Presión arterial sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD), media de grupos	96
Tabla 17: Frecuencia respiratoria (FR), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos, respiraciones minuto (+/- 1DE).....	97
Tabla 18: Oximetría de pulso (SatO ₂) promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos, % (+/- 1DE).....	99
Tabla 19: Presión de CO ₂ al final de la espiración (PetCO ₂), promedio de grupos PRO y DEX en cada uno de los nueve estadíos, mmHg (+/- 1DE).	100
Tabla 20: Oximetría de pulso % (SatO ₂) y Presión de CO ₂ al final de la espiración mmHg (PetCO ₂),.....	100
Tabla 21: Cambio de dosis vs hipnótico utilizado a partir de parámetros basales y de las dosis recomendadas para cada grupo.	101
Tabla 22: Incidencia de delirio postoperatorio en las primeras 48 horas	102
Tabla 23: Incidencia de delirio postoperatorio para cada grupo	103
Tabla 24: Pacientes con delirio. Hospitalización adicional a partir del día 3 (Prótesis de cadera) y.....	103

11 ANEXOS

11.1	Anexo I: Aprobación del Comité de Ética.....	175
11.2	Anexo II: Checklist Programa Cirugía Segura Salvan Vidas.....	177
11.3	Anexo III: Consentimiento informado para investigación clínica.....	179
11.4	Anexo IV: Protocolo de investigación.....	187
11.5	Anexo V: Diagrama de flujo del estudio	189
11.6	Anexo VI: Tablas de Infusión de hipnóticos	191
11.7	Anexo VII: Diagrama de flujo de valoración de Delirio postoperatorio	193
11.8	Anexo VIII: Indicadores tempranos de Delirio (ITD).....	195
11.9	Anexo IX: Cuestionario Abreviado CAM.....	201
11.10	Anexo X: Hoja de registro de variables.....	203



11.1 Anexo I: Aprobación del Comité de Ética



Oficio HCK-CEISH-19-0048

Guayaquil, 25 de Septiembre del 2019

Señor, Doctor
Flavio Veintemilla Sig-Tu
Investigador Principal
Ciudad

De nuestras consideraciones:

El Comité de Ética del Hospital Clínica Kennedy en reunión del 24 de septiembre del 2019, revisó detalladamente su Estudio Observacional sin muestras biológicas titulado **"Seguridad y Eficacia de la sedación con dexmedetomidina en cirugía ortopédica."** aprobando lo siguiente:

- Protocolo de Investigación
- Consentimiento Informado

Recordamos a Usted su compromiso de comunicar a este Comité:

- Fecha de Inicio de la Investigación.
- Informes periódicos del Avance de su Investigación. (Cada 3 meses)
- Informe Final y una copia de cualquier material publicado al final de la Investigación.

Deseándole éxitos en su investigación.

Atentamente,


Dr. Iván Chérrez Ojeda - MSc - PhD (c)
Presidente del Comité Ética
Hospital Clínica Kennedy
c.c. Archivo



Llamando a cualquiera de nuestros PBX, Ud accederá al Centro de Comunicaciones CDC-GHK y automáticamente al hospital del grupo que desee.
HCK • Cda. NUEVA KENNEDY: Av. del Periodista y Callejón 11-A, N.O. • PBX: (04) 2289-666 • Fax: (04) 2295-388
HCKA • Cda. ALBORADA: Calle Crotos y Av. Rodolfo Baquerizo Nazur • PBX (04) 2247-900 • Fax: (04) 2247-909
HCKS • SAMBORONDÓN: Km. 2 ½ vía La Puntilla - Samborondón • PBX: (04) 2090-039 Fax Ext.: 3537
website: www.hospikennedy.med.ec • Casilla 09-01-10435 • Guayaquil - Ecuador



11.2 Anexo II: Checklist Programa Cirugía Segura Salvan Vidas

 KENNEDY GRUPO HOSPITALARIO			CHECK LIST OMS: PROGRAMA CIRUGÍA SEGURA SALVAN VIDAS		
SEDE:					
<input type="checkbox"/> A.L.B.O.R.A.D.A		<input type="checkbox"/> Kennedy		<input type="checkbox"/> <i>Samborondón</i>	
No. 000001					
ANTES DE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA		ANTES DE LA INCISIÓN		ANTES DE QUE EL PACIENTE SALGA DEL QUIRÓFANO	
<input type="checkbox"/> El Paciente ha confirmado: - Su identidad - La Razón de su operación - Consentimiento Informado		<input type="checkbox"/> Confirmar que los miembros del Equipo Quirúrgico se conocen entre sí por sus nombres y especialidad. <input type="checkbox"/> El Cirujano, Anestesiólogo y Enfermera han confirmado verbalmente - Nombre del Paciente - Lugar de la Operación - Procedimiento		La Enfermera ha verificado verbalmente <input type="checkbox"/> - El Nombre del Procedimiento <input type="checkbox"/> - Que el instrumental, gasas y compresas estén completos	
<input type="checkbox"/> Conoce usted como paciente el lugar de su cuerpo donde será la operación		ANTICIPARSE A EVENTOS CLÍNICOS <input type="checkbox"/> Se ha preguntado al Cirujano - Si se esperan complicaciones - La duración de la Cirugía - Pérdida de sangre anticipada <input type="checkbox"/> Se ha preguntado a la Enfermera - Si ha comprobado la esterilización de los equipos		<input type="checkbox"/> - Si hay muestra de patología, que conste el nombre del paciente y el Patólogo a quien se envía <input type="checkbox"/> - Cirujano, Anestesiólogo y Enfermeras ya conocen del manejo que seguirá el paciente en el Post operatorio.	
<input type="checkbox"/> Se ha revisado ya el equipo de Anestesia		<input type="checkbox"/> ¿ Se han administrado antibióticos en los últimos 60 minutos? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Aplica		<input type="checkbox"/> - Record de Anestesia y Hoja de Evolución post quirúrgica están llenas.	
<input type="checkbox"/> El oxímetro de pulso está puesto en el paciente y en funcionamiento					
Tiene el Paciente: ¿Alergias conocidas? ¿Enfermedades Agregadas? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si					
¿Riesgo de vía aérea difícil / broncoaspiración? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si					
¿Hay riesgo de sangrado > 500 ml? (7ml/Kg niños) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, ¿Tiene acceso venoso adecuado y líquidos para reponer?					
DATOS:					
Nombre del Paciente: _____					
Fecha: _____					
Cirujano: _____					
Anestesiólogo: _____					
Nombre de la Cirugía: _____					
F.GHK VAR.21. III/13					



11.3 Anexo III: Consentimiento informado para investigación clínica



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INTRA HOSPITALARIA

Hospital Clínica Kennedy

Departamento de Anestesiología

Trabajo de Investigación: Seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina en cirugía ortopédica

Investigador Principal: Dr. Flavio Veintemilla Sig-Tú

Colaboradores: Dres. Judith Vera, Brian Franco, Paulo Calle.

Lugar de la investigación: Hospital Clínica Kennedy, Departamento de Anestesiología.

Paciente participante:

Parte I. Información General

Introducción. Por la presente le invitamos a usted a participar en el estudio de investigación:

*“Seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina
en cirugía ortopédica.”*

La colaboración en este estudio es completamente voluntaria y utilizaremos medicamentos que administramos diariamente en nuestro hospital como parte de nuestros protocolos de manejo anestésico en

cirugías de ortopedia y traumatología como la que usted se va a someter.

Le sugerimos si lo desea que comente cualquier duda acerca de este estudio con los miembros de nuestro personal. Si usted decide participar debe firmar este formulario para demostrar que usted desea hacerlo.

Sección 1. Objeto de la Investigación

El objeto en este proyecto es mejorar la atención médica para usted y la de los pacientes que se están atendiendo en nuestro hospital y que son intervenidos de este tipo de operaciones con el motivo de brindarles mayor seguridad en quirófano.

Sección 2. Propósito de la Investigación

Se hará el estudio para documentar los efectos de ciertos medicamentos sedantes en la presión arterial, oxigenación sanguínea y respiración, estos medicamentos se llaman dexmedetomidina y propofol y los utilizamos frecuentemente en anestesiología y en ciertas operaciones como son las de traumatología y ortopedia. La idea es comparar los efectos de la dexmedetomidina con el Propofol y determinar la manera en que este medicamento puede ser administrado de forma más segura.

Sección 3. Procedimientos en quirófano

Anestesia. El tipo de anestesia que vamos a utilizar será raquídea, que es una forma de anestesia regional ampliamente utilizada y es la indicada para la cirugía a la que se va a someter. En esta técnica se van a anestesiarse las piernas incluidas la zona que se va a operar, la anestesia se la coloca en la espalda y puede hacérsela en posición sentada o de lado.

Sedación. A continuación, y después de la anestesia le administraremos por vía intravenosa un medicamento que le va a producir algo de tranquilidad y sedación durante la cirugía sin que llegue usted a perder la consciencia, por lo que podrá responder a órdenes verbales de sus médicos si se da el caso. Este medicamento se

administrará de acuerdo a datos como su edad y peso y que se encuentran registrados en la historia clínica en el momento del ingreso al hospital.

Monitorización. Después de colocar la anestesia, vamos a tomarle la presión arterial y el pulso y con un aparato llamado oxímetro que tiene un dispositivo plástico que colocaremos en uno de los dedos de su mano veremos cómo se encuentra la oxigenación en la sangre, estos datos los anotaremos en una hoja durante toda la operación.

Medicamentos. Los fármacos Dexmedetomidina y Propofol que utilizaremos en quirófano están registrados legalmente en el país de acuerdo a las normas legales vigentes para su uso en medicina y se utilizan frecuentemente en nuestro hospital de acuerdo a los mismos protocolos de este estudio. Para esta investigación no se requiere de extraerle muestras de sangre u otro tipo de procedimientos de recolección invasivos sino los incluidos y detallados en el presente documento.

Sección 4. El estudio

Consiste en administrar medicamentos sedantes durante su operación, ver y anotar los efectos en su presión arterial, respiración y oxigenación que estamos observando en los monitores o pantallas, y comparar los efectos entre ellos.

Sección 5. Duración de los procedimientos y del estudio

El estudio tomará el tiempo que dure la cirugía y anestesia. Una vez concluida la operación se discontinuará la administración de los medicamentos en la vía intravenosa, y debido a su tiempo limitado en el cuerpo se eliminarán progresivamente y no tendrán efectos en el postoperatorio, así como también en su recuperación inmediata, posterior a ello no será necesario que responda a preguntas relacionadas con el estudio.

Sección 6. El post-operatorio

Después de la cirugía usted será trasladado(a) al área de recuperación o post-operatorio donde permanecerá hasta que se recupere de la

anestesia y se administre la medicación complementaria prescrita que sea necesaria.

Sección 7. Molestias y riesgos

Los medicamentos utilizados para sedación o para tranquilizar a los pacientes pueden producir disminución transitoria de la presión arterial, del pulso y también depresión de la respiración, por ello se requiere observación y control de estas funciones con los equipos de monitorización que disponemos en los quirófanos y en el área de post-operatorio (Tabla 1). Las alergias a estos medicamentos son muy raras y si se presentan se tratan suspendiendo su administración y con la medicación adecuada.

La sedación que utilizamos y que va a recibir es de carácter reversible y tiene efectos limitados que no van a afectar su recuperación ni su capacidad para retornar a su habitación, domicilio, trabajo o actividades diarias.

Mientras dure el estudio, puede haber efectos secundarios. La mayoría de ellos se enumeran a continuación, pero pueden variar de persona a persona. Los efectos secundarios a las dosis para producir sedación si se presentan desaparecen después de suspender el medicamento y con el tratamiento respectivo. (Tabla 1)

Tabla 1: Efectos secundarios de los fármacos propofol y dexmedetomidina

Propofol	Dexmedetomidina
Ardor en el brazo o mano	Disminución de la presión arterial
Disminución de la presión arterial	Disminución de la frecuencia del pulso
Disminución de la frecuencia del pulso	Alergias en pacientes susceptibles
Depresión respiratoria	
Alergias en pacientes susceptibles	

Sección 8. Beneficios potenciales

Para usted. Los beneficios son directos pues se van a utilizar medicamentos ya probados, seguros de usarlos y que le van a dar tranquilidad y confort durante su operación.

Para los demás pacientes. También habrá beneficios pues gracias a su colaboración tendrán una mejor calidad en la atención médica y muy posiblemente si les preocupaba experimentar temores o ansiedad durante la operación ahora tienen ya la posibilidad de operarse en mejores condiciones.

Para los médicos. Tendrán el beneficio de conocer más sobre estos medicamentos y de las dosis necesarias para brindarle una sedación con mayor seguridad durante las operaciones.

Para la medicina y la ciencia. Es un gran aporte que ayudará a comprender mejor el comportamiento de los fármacos sedantes y su efecto en el cuerpo humano.

Sección 9. Declaración de Confidencialidad

Sus registros obtenidos una vez recolectados serán almacenados y procesados para finalmente analizarlos y ver los resultados. Estos serán guardados en un lugar seguro en nuestro hospital.

Vamos a mantener su participación en este estudio de manera confidencial en la medida permitida por la ley y las normas internacionales de investigación. Sin embargo, es posible que otras personas puedan tener conocimiento del mismo lo cual no tiene implicación en el tratamiento que recibe ahora y en su alta posterior.

Para el procesamiento de la investigación usted no será identificado (a) por su nombre, historia clínica, número de seguro social, dirección domiciliaria o número de teléfono.

Los registros pueden incluir alguna información de su historia clínica considerada sensible de difundir, estos datos no serán entregados o incluidos dentro de la investigación a revistas, o editores para su publicación.

Sección 10. Costos por participación

Esta investigación no tiene fines económicos, por lo que los pacientes al igual que los investigadores no recibirán ninguna compensación por participar en este estudio.

Sección 11. Financiamiento de la Investigación

Para el presente estudio el investigador principal, sus asociados o el hospital no reciben ni recibirán remuneración alguna de ninguna institución, empresa o farmacéutica, así mismo el estudio no está orientado para recibir remuneración alguna por sus procesos, análisis o resultados. Los gastos resultantes de la investigación si se dan serán asumidos por el investigador principal.

Sección 12. Conflicto de Intereses

El investigador principal y sus colaboradores declaran que no tienen nexos o conflictos de intereses con ninguna empresa relacionada a la industria farmacéutica o empresas relacionadas con la medicina.

Sección 13. Participación Voluntaria

Su participación en esta Investigación es completamente voluntaria, es de su libre elección participar o no. Si usted decide no participar todos los servicios médicos que usted reciba en este hospital seguirán sin mayor cambio. Si usted decide tomar parte en esta investigación, su contribución será responder a las preguntas que son parte de la valoración pre-anestésica de rutina y que incluyen principalmente:

- Alergias
- Antecedentes quirúrgicos
- Enfermedades anteriores y actuales
- Medicamentos que está tomando

Sección 14. Información, preguntas o preocupaciones

Usted tiene el derecho de hacer cualquier pregunta sobre esta investigación. Si hay dudas en cualquiera de sus partes o de todo el proceso puede hacer las preguntas directamente con nosotros o

comunicarse a nuestros teléfonos 2286963 – 289666, extensión 1536, también usted tiene la libertad de consultar a otras personas sobre el mismo.

Sus derechos como paciente serán preservados en el estudio, pero igualmente si usted se siente afectado (a) puede expresarlo personalmente o a través de algún familiar cercano.

Antes de tomar la decisión con respecto a colaborar en esta investigación debe de haber:

- Comprendido los motivos del estudio.
- Discutido este estudio con un investigador del grupo médico.
- Examinado la información de este formulario.
- Tenido la oportunidad de formular las preguntas que pueda tener.

Su firma en este documento significa que usted ha recibido esta información, y si ha tenido preguntas sobre la investigación estas han sido respondidas satisfactoriamente.

Parte II. Aprobación del Consentimiento

Debo indicar que he leído o se me ha leído la presente información. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y si las he hecho estas han sido respondidas a satisfacción. Estoy de acuerdo y autorizo voluntariamente a participar en calidad de paciente en esta investigación y comprendo que tengo el derecho en cualquier momento y circunstancia de retirarme del mismo sin que esto afecte mi atención médica.

Firmas de autorización

Participante: Al firmar este formulario de consentimiento, se indica que usted está eligiendo voluntariamente participar en esta investigación.

_____ Fecha	_____ Hora	
_____ Nombre del Participante	_____ Firma	_____ Cédula de identidad

Su autorización

_____ Fecha	_____ Hora	
_____ Nombre	_____ Firma	_____ Cédula de identidad
Representante autorizado		

_____ Fecha	_____ Hora	
_____ Nombre	_____ Firma	_____ Cédula de identidad

Testigo que presencia la aceptación voluntaria del paciente

_____ Fecha	_____ Hora	
_____ Nombre	_____ Firma	_____ Cédula de identidad

Investigador que le explica e informa sobre esta investigación

11.4 Anexo IV: Protocolo de investigación

1. Pacientes con criterios de Inclusión

- **Edad:** 40-85 años
- **Escala ASA:** I - II/VI
- **Antecedentes enfermedades:** estado clínico que no contraindique el bloqueo espinal.
- **Antecedentes fármacos:**
 - Que no esté recibiendo medicación para dormir, sedantes, antiepilépticos, antiagregantes plaquetarios.
 - Que no haya recibido antihipertensivos la mañana de la operación

2. Anestesia

- Bloqueo neuroaxial espinal + sedación (CAM)

3. Valoración

Parámetros en hoja:

- **PAS, PAM, PAD, FC, FR, PetCO₂, SaTO₂:** cada 10 minutos
- **BIS**
- **ESCALA DE RAMSAY**

4. Fármacos

Dexmedetomidina:

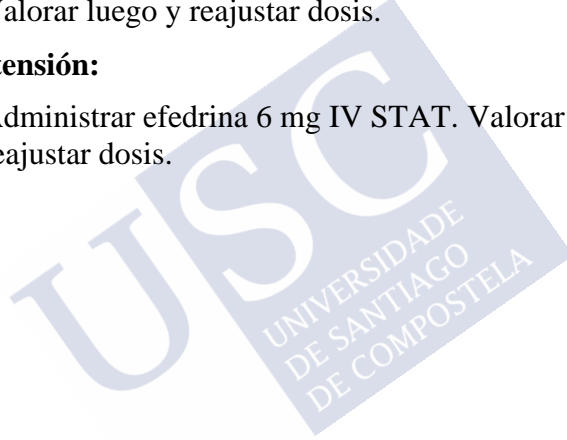
- Preparación: una ampolla 200 µg de dexmedetomidina (Precedex®) en 100 ml de solución salina (en bomba)
- Infusión de acuerdo a tabla

Propofol

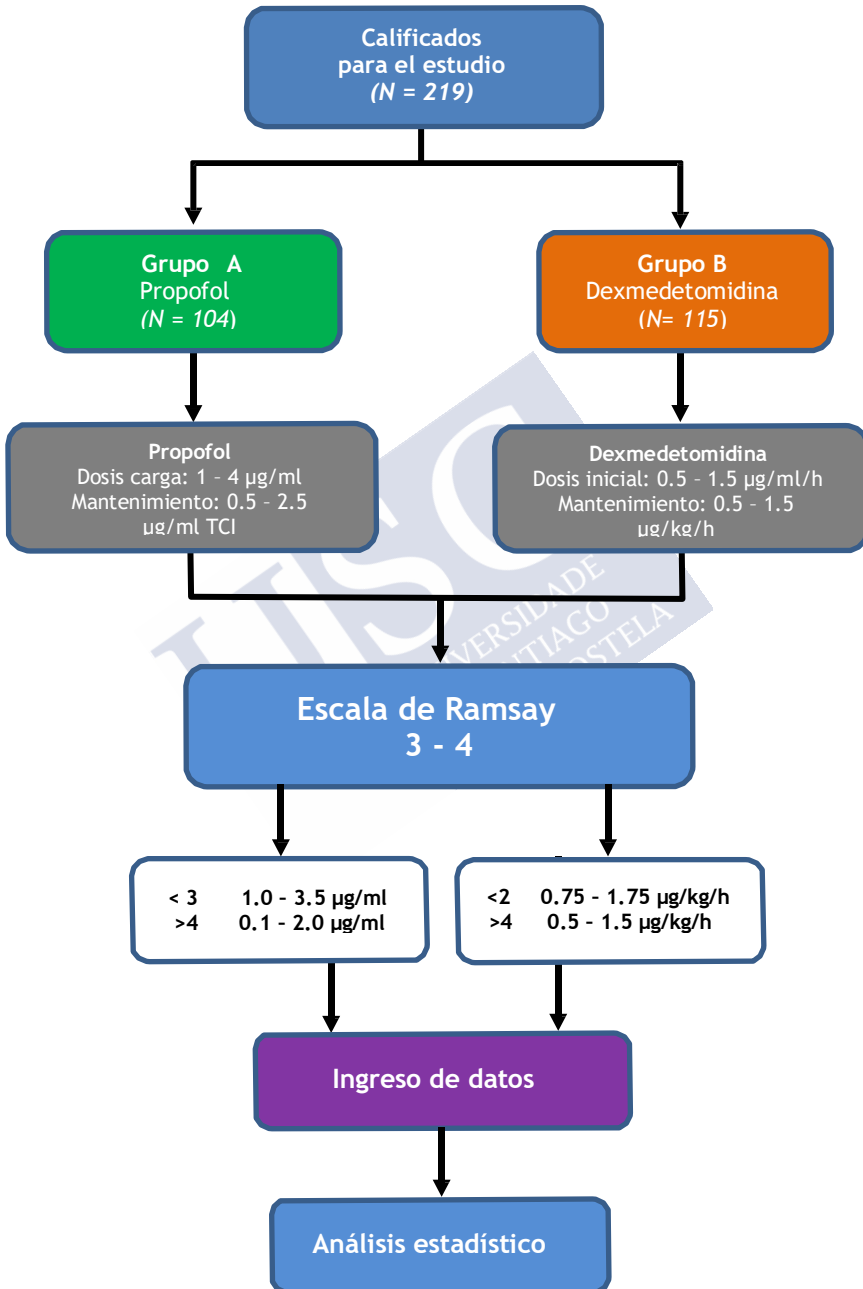
- Preparación: Ampolla al 1% (Diprivan®)
- Infusión de acuerdo a tabla

5. Recomendaciones

- **Objetivo RAMSAY:** 3 - 4
- **Sedación ligera** (Ramsay < 2):
 - ↑ Aumentar dosis de acuerdo a recomendación en tabla
- **Sobre-sedación** (Ramsay > 4):
 - ↓ Reducir dosis de acuerdo a recomendación en tabla
- **Bradicardia:** < 45 X minuto
 - Administrar atropina 0.5 mg y reducir dosis un 25%.
 - Valorar luego y reajustar dosis.
- **Hipotensión:**
 - Administrar efedrina 6 mg IV STAT. Valorar luego y reajustar dosis.



11.5 Anexo V: Diagrama de flujo del estudio





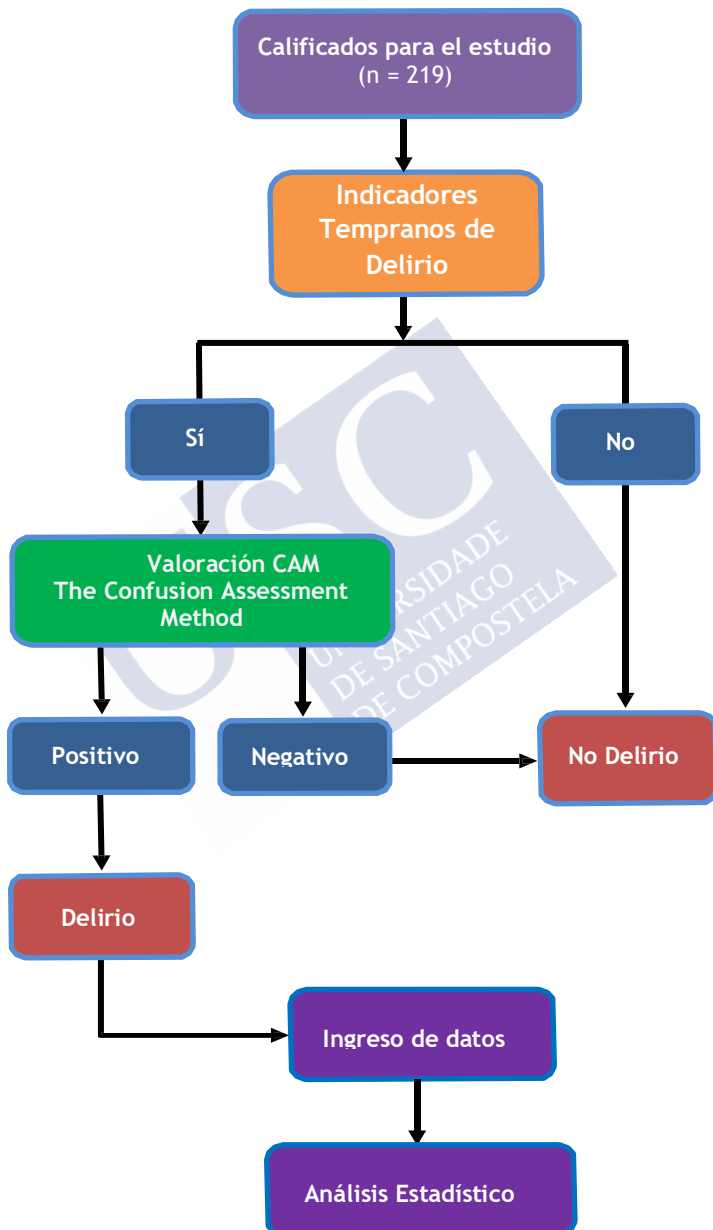
11.6 Anexo VI: Tablas de Infusión de hipnóticos

DEXMEDETOMIDINA					
EDAD	CARGA $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	MANTENIMIENTO $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	RAMSAY	SEDACIÓN LIGERA RAMSAY < 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	SEDACIÓN PROFUNDA RAMSAY > 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
< 60	1.5 X 10 minutos	1.5		1.75	1.0
61- 65	1.0 X 10 minutos	1.0	3 - 4	1.25	0.50
66 - 69	0.75	0.75		1.0	0.50
> 70	0.5	0.5		0.75	0.25

PROPOFOL					
EDAD	CARGA TCI $\mu\text{g}/\text{ml}$	MANTENIMIENTO TCI $\mu\text{g}/\text{ml}$	RAMSAY	SEDACIÓN LIGERA RAMSAY < 3 TCI $\mu\text{g}/\text{ml}$	SEDACIÓN PROFUNDA RAMSAY > 4 TCI $\mu\text{g}/\text{ml}$
< 60	2 - 4.0	2.5		3.5	2.0
61- 65	2 - 3.0	2.0	3 - 4	2.5	1.5
66 - 69	2.0	1.5		2.0	1.0
> 70	1.0	0.5		1.0	0.1



11.7 Anexo VII: Diagrama de flujo de valoración de Delirio postoperatorio





11.8 Anexo VIII: Indicadores tempranos de Delirio (ITD)

Indicadores Tempranos de Delirio

Función cognitiva	<ul style="list-style-type: none">• Deterioro de la concentración, respuestas lentas, confusión.
Percepción	<ul style="list-style-type: none">• Alucinaciones visuales o auditivas.
Función física	<ul style="list-style-type: none">• Disminución de movilidad, inquietud, agitación, cambios en el apetito, trastornos del sueño.
Conducta social	<ul style="list-style-type: none">• Falta de cooperación a preguntas razonables, aislamiento, alteración en comunicación, humor, o actitud.





11.9 Anexo IX: Cuestionario Abreviado CAM

Método para la Evaluación de la Confusión (CAM)

OBSERVACIONES POR EL ENTREVISTADOR

1. INICIO AGUDO

a. ¿Hay evidencia de algún cambio en el estado mental desde la línea base de inicio?

Ir a Pregunta 1 b ←	• Sí	1
Ir a Pregunta 2 ←	• No	0
Ir a Pregunta 1b ←	• Incierto	8

b. (Si la respuesta es Si o incierta): Favor describir los cambios y fuente de información:

2. PÉRDIDA DE LA ATENCIÓN

a. ¿Tuvo el paciente dificultad en enfocar la atención, por ejemplo, distrayéndose fácilmente, o teniendo dificultad en mantener una conversación?

Ir a pregunta 3 ←	• No en ningún momento durante la entrevista	0
Ir a pregunta 2b ←	• Presente moderadamente en algún momento durante la entrevista.	1
Ir a pregunta 2c ←	• Presente de forma muy marcada en algún momento durante la entrevista	2
Ir a pregunta 2c ←	• Incierto	8

b. (SI SE PRESENTA): ¿Esta conducta fluctuó durante la entrevista, tendencia a ir y venir aumentar o disminuir en severidad?

• Sí	1
• No	0
• Incierto	8

c. (SI SE PRESENTA O ES INCIERTO): Favor describa la conducta:

3. PENSAMIENTOS DESORDENADOS

a. ¿Eran los pensamientos del paciente desordenados o incoherentes o incoherentes, como una conversación entrecortada o irrelevante, un flujo de ideas poco claro o ilógico, o un cambio impredecible de tema a tema?

Ir a pregunta 4 ←	• No en ningún momento durante la entrevista	0
Ir a pregunta 3b ←	• Presente moderadamente en algún momento durante la entrevista.	1
Ir a pregunta 3c ←	• Presente de forma muy marcada en algún momento durante la entrevista	2
Ir a pregunta 3c ←	• Incierto	8

b. (SI ESTÁ PRESENTE): ¿Esta conducta fluctuó durante la entrevista, tendencia a ir y venir o aumentar o disminuir en severidad?

• Sí	1
• No	0
• Incierto	8

c. (SI ESTÁ PRESENTE O ES INCIERTO): Favor describa la conducta:

4. NIVEL DE CONSCIENCIA ALTERADO

a. ¿En general, como valoraría el nivel de consciencia de este paciente?

CAM Completo ← Alerta (Normal) 0

Ir a pregunta 4b ←

• Despierto (hiperalerta, hipersensible a estímulos, se asusta fácilmente)	1
• Letárgico (Somnoliento que despierta fácilmente)	1
• Estupor (Despertar difícil)	2
• Coma (No despierta)	2
• Incierto	8

b. (SI ESTÁ PRESENTE): ¿Esta conducta fluctuó durante la entrevista, tendencia a ir y venir o aumentar o disminuir en severidad?

• Sí	1
• No	0
• Incierto	8

c. (SI ESTÁ PRESENTE O ES INCIERTO): Favor describa la conducta:



