



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Medicina

Comisión de Estudios de Postgrado

Curso de Especialización en Anestesiología

Hospital general del Este "Domingo Luciani"

**EFICACIA DE LA DEXMETOMETIDINA PARA PREVENIR LA AGITACIÓN EN
NIÑOS DESPUÉS DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA CON
SEVOFLURANO**

Trabajo Especial de grado que se presenta para optar al título de Especialista en:

Anestesiología

Adriana Coromoto Dib Sleiman

Jorge Eduardo Pernia Guzmán

Caracas, julio 2012



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Medicina

Comisión de Estudios de Postgrado

Curso de Especialización en Anestesiología

Hospital general del Este "Domingo Luciani"

**EFICACIA DE LA DEXMETOMETIDINA PARA PREVENIR LA AGITACIÓN EN
NIÑOS DESPUÉS DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA CON
SEVOFLURANO**

Trabajo Especial de grado que se presenta para optar al título de Especialista en:

Anestesiología

Adriana Coromoto Dib Sleiman

Jorge Eduardo Pernia Guzmán

Tutor: Rosa Morenza

Caracas, julio 2012



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
VEREDICTO



Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: Dib S. Adriana C. CI 14.665.828, Titulado: "EFICACIA DE LA DEXMEDETOMIDINA PARA PREVENIR LA AGITACION EN NIÑOS DESPUES DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA CON SEVOFLURANO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado academico de ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA - HDL, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 25 de Julio de 2012, a las 10:00am para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que hizo en el Aula Audiovisual, piso 2, del Hospital General del Este " Dr. Domingo Luciani", Mediante un resumen oral de su contenido durante 30 minutos, luego de lo cual respondió satisfactoriamente las preguntas que le fueron formuladas por el jurado durante 15 minutos habiendo concluido la discusión del trabajo a las 11 :30am todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Finalizada la defensa publica del trabajo, el jurado decidió aprobarlo por mayoría absoluta, para dar este veredicto, el jurado estimo que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las Normas para la presentación de los Trabajos Especiales de Grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 25 días del mes de Julio del 2012 conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora de Jurado Rosa Morenza.

Antonio Aloisi
CI 4.713.636
Hospital " Dr. Domingo Luciani"

Juan Yungano
CI 4.339.984
Hospital Clinico Universitario

Morenza P. Rosa M.
8.678.636
Hospital " Dr Domingo Luciani"
Tutor





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
VEREDICTO



Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: Pernia G, Jorge E. CI 14.039.286, Titulado: "EFICACIA DE LA DEXMEDETOMIDINA PARA PREVENIR LA AGITACION EN NIÑOS DESPUES DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA CON SEVOFLURANO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado academico de ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA - HDL, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 25 de Julio de 2012, a las 10:00am para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que hizo en el Aula Audiovisual, piso 2, del Hospital General del Este " Dr. Domingo Luciani", Mediante un resumen oral de su contenido durante 30 minutos, luego de lo cual respondió satisfactoriamente las preguntas que le fueron formuladas por el jurado durante 15 minutos habiendo concluido la discusión del trabajo a las 11 :30am todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Finalizada la defensa publica del trabajo, el jurado decidió aprobarlo por mayoría absoluta, para dar este veredicto, el jurado estimo que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las Normas para la presentación de los Trabajos Especiales de Grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 25 días del mes de Julio del 2012 conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora de Jurado Rosa Morenza.

Antonio Aloisi
CI 4.713.636
Hospital " Dr. Domingo Luciani"

Juan Yungano
CI 4.339.984
Hospital Clinico Universitario

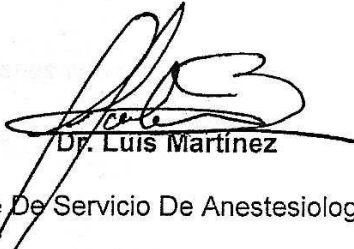
Morenza P. Rosa M.
8.678.636
Hospital " Dr Domingo Luciani"
Tutor





Dra. Rosa Morenza

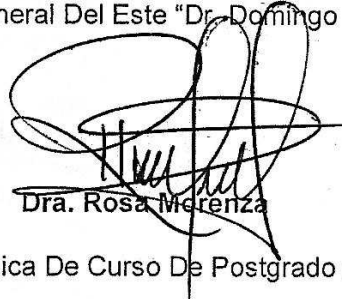
Tutor y Docente Del Postgrado De Anestesiología
Hospital General Del Este "Dr. Domingo Luciani"



Dr. Luis Martínez

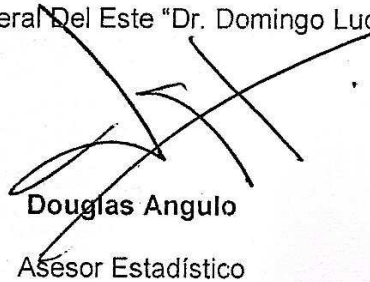
Jefe De Servicio De Anestesiología
Director de Postgrado De Anestesiología

Hospital General Del Este "Dr. Domingo Luciani"



Dra. Rosa Morenza

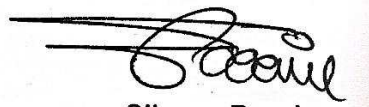
Coordinadora Académica De Curso De Postgrado de Anestesiología
Hospital General Del Este "Dr. Domingo Luciani"



Douglas Angulo

Asesor Estadístico

Universidad Central De Venezuela



Silvana Paccione

Magister en Psicología

Adjunto de la Unidad Psiquiatría de Enlace (HDL)

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por cada día por todos los buenos momentos y los no tanto.

A nuestras familias, quienes con su amor, paciencia y apoyo incondicional, nos motivaron a seguir adelante siempre.

A nuestra tutora Dra. Rosa Morenza y José Delgado quienes nos ayudaron con sus conocimientos y experiencia a realizar esta investigación.

A la dirección del Hospital y al Jefe del Servicio de Anestesiología, Dr. Luis Martínez por auspiciar el desarrollo de este proyecto de investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Páginas
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
MÉTODOS	28
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	36
REFERENCIAS	42
ANEXOS	46

RESUMEN

Eficacia de la Dexmedetomidina para prevenir agitación en niños después de Anestesia General Inhalatoria con Sevoflurano

Adriana C. Dib S. C.I. 14.665.828. Sexo: Femenino, E-mail: adrianadib28@gmail.com. Telef: 0416-3422866/0212-2415960. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani de Caracas. Especialización Anestesiología;

Jorge E. Pernía G. C.I. 14.039.286. Sexo: Masculino, E-mail: jepernia@gmail.com. Telef: 0414-0494630/0243-2363081. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani de Caracas. Especialización Anestesiología;

Rosa M. Morenza P. C.I. 8.678.636. Sexo: Femenino, E-mail: motenzaros@hotmail.com. Telef: 0414-5614569/0212-5614569. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani de Caracas. Especialista en Farmacología y Anestesiología

Estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, cuyo objetivo fue determinar la eficacia de la dexmedetomidina para prevenir agitación en niños entre 3 -10 años, luego de anestesia general inhalatoria con sevoflurano. Fueron 75 pacientes, ASA I – II, de cirugías electivas generales, bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurano, asignados a dos grupos de estudio: uno, a los que se le administra 20cc de solución 0,9% y otro, a los cuales se le administra dexmedetomidina 0,5µg/kg en 20cc de solución 0,9% durante 10 minutos. Se evaluaron escalas de agitación y sedación, variables hemodinámicas y requerimientos de sevoflurano. La agitación postanestésica evaluada por la escala de Pediatric Anesthesia Emergence Delirium reportó a la llegada a Ucpa en el grupo Dexmedetomidina 12 ± 4 Vs Placebo 9 ± 3 , a los 30 minutos Dexmedetomidina 10 ± 5 Vs Placebo 7 ± 4 , y 60 minutos Dexmedetomidina 9 ± 6 Vs Placebo 4 ± 5 , siendo estos valores estadísticamente significativos, indicando que los mas agitados fueron del grupo Dexmedetomidina. El estado de Sedación fue evaluado según la escala The Vancouver Sedative Recovery Scale indicó que los niños del Grupo Dexmedetomidina estuvieron menos sedados, siendo estadísticamente significativo este resultado al igual que el tiempo quirúrgico, el cual fue mayor en el grupo dexmedetomidina.

Se concluye en una incidencia alta de agitación postanestésica tanto en el grupo placebo como el de dexmedetomidina presentando este último grupo, puntuaciones más altas y estadísticamente significativas.

Palabras claves: Agitación postanestésica, dexmedetomidina, escala Pediatric Anesthesia Emergence Delirium, dolor y alucinaciones post anestésica

SUMMARY

Efficiency of the Dexmedetomidine to Anticipate the Emergence Agitation in Children after Sevoflurane General Anesthesia

This retrospective, double blind study. Objective to determine the efficacy of dexmedetomidine to prevent the agitation in children (ages: 3-10 years old) after inhaled general anesthesia with sevoflurane 75 patients were selected, with ASA risk I-II, undergoing elective surgery.

The patients were assigned to 2 groups: the placebo group received 20cc of normal saline. And the control group received dexmedetomidine 0,5 µg/kg in 20 cc of normal saline solution during 10 minutes. The degree of agitation and sedation were evaluated, as well as hemodynamic parameters and sevoflurane requirements.

The agitation after anesthesia was evaluated using The pediatric Anesthesia Emergency Delirium Scale that was 12 ± 4 in the control group vs 9 ± 3 in the placebo group, 30 minutes after the administration of dexmedetomidine 10 ± 5 in the control group vs 7 ± 4 in the placebo group, and 60 minutes after dexmedetomidine 9 ± 6 vs placebo group 4 ± 5 , this results were statistically significant, indicating that agitation was a prominent finding in the dexmedetomidine group. The degree of sedation was evaluated using The Vancouver Sedative Recovery Scale and the results showed less sedation in the children that received dexmedetomidine this was statistically significant, surgical time was longer in the dexmedetomidine group, this results was also statistically significant.

Results: there was a high incidence of agitation after anesthesia in both the control group and the placebo group, but it was higher in the dexmedetomidine group (this result was statistically significant).

Key words: agitation after anesthesia, dexmedetomidine, The pediatric Anesthesia Emergency Delirium Scale, post anesthetic pain and hallucinations.

INTRODUCCIÓN

Justificación del Problema

La agitación es un efecto muy frecuente en pacientes pediátricos después de anestesia general inhalatoria con sevoflurano, éste, a su vez, es uno de los anestésicos halogenados predilectos para la anestesia pediátrica, por sus propiedades como agente inductor de suave y agradable olor, brinda estabilidad cardiovascular, y una rápida recuperación de la anestesia.

La agitación postanestésica también denominada delirio postanestésico o excitación postanestésica (EA/ED) es una condición clínica que aparece en el postoperatorio inmediato, en el cual el niño al despertar de la anestesia, experimenta alteraciones en la orientación y estado mental que van desde estados de confusión, letargia, alteraciones de la percepción, hasta comportamiento violento y nocivo, hipersensibilidad a estímulos e hiperreactividad motora. (1)

La agitación se presenta, aún con una adecuada analgesia postoperatoria, por lo que se requiere el cuidado de personal adicional, para evitar complicaciones, como traumatismos, extracción accidental de vías periféricas cateterizadas y/o de curas de heridas postoperatorias, así como también mayor tiempo de estadía en la unidad de cuidados postanestésicos.

La dexmedetomidina es el dextroisómero farmacológicamente activo de la medetomidina, y ejerce sus efectos fisiológicos a través del bloqueo de los receptores α_2 adrenérgicos. Corresponde a la subclase de imidazoides, los cuales, muestran una alta relación de especificidad para el receptor α_2 vs. receptor α_1 . Se le describen propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas, para la prevención de escalofríos y de la agitación postanestésica.

Existen muchos estudios que plantean diversidad de herramientas farmacológicas para tratar la agitación en niños; sin embargo, poco se ha investigado en relación a la dexmedetomidina como terapia profiláctica para reducir este efecto postoperatorio. Es necesario valorar el costo beneficio para el uso de este

fármaco, no solo de utilidad en la agitación, sino, por sus propiedades sedantes, analgésicas, y de disminución de requerimientos de anestésicos inhalados y opioides.

Planteamiento del Problema

¿Será eficaz la administración endovenosa de dexmedetomidina a 0,5 µg/kg en la prevención de la agitación postanestésica en niños entre 3 y 10 años de edad en anestesia general inhalatoria con sevoflurano?

Delimitación del Estudio

El tiempo empleado para la toma de la muestra de 70 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 3 – 10 años de edad fue un periodo de 6 meses. (marzo – septiembre 2009).

Antecedentes

La agitación postanestésica es una condición reconocida de larga data, desde 1960; fue descrita por Eckenhoff y col a través de un gran estudio clínico, en el que observaron en la sala de recuperación a 14.436 pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general y que estaban desorientados, considerados con agitación postanestésica. Los datos revelaron una alta incidencia de agitación postanestésica (5.3 %) en pacientes entre 3 – 9 años de edad, los cuales además experimentaron estrés preoperatorio y dolor postoperatorio, los autores notaron que la administración de un opioide reducía la agitación. Los resultados de este estudio luego fueron corroborados por Smessaert y col. (1)

Posteriormente, al disminuir el uso de la anestesia con ciclopropano, y luego de la introducción del halotano en la anestesia pediátrica; el reconocimiento del dolor postoperatorio en los niños y el empleo de analgésicos, la incidencia de la agitación postoperatoria disminuyó. Sin embargo, con el advenimiento de nuevos

agentes inhalatorios de corta acción como el sevoflurano y desflurano, el problema reapareció. (2)

La agitación ha sido tratada con diferentes fármacos: opioides como fentanilo, benzodiacepinas (midazolam), propofol, ketamina, nalbufina, clonidina, dexmedetomidina y los antagonistas 5HT3, siendo algunos de estos fármacos más efectivos que otros.

En el año 2002, Cohen y col prueban con fentanilo a diferentes dosis en el mantenimiento de la anestesia inhalatoria con sevoflurano o desflurano concluyendo que la dosis de fentanilo a dosis de 2.5µg/kg reduce poco la incidencia de agitación postanestésica en niños. (2) A diferencia de otro estudio hecho en el 2006 en el cual emplean el fentanilo a dosis de 1 - 1,5 µg/kg durante inducción y mantenimiento de anestesia inhalatoria con sevoflurano encontrando una reducción del delirio postanestesia. (3) Otros estudios han encontrado, que, a pesar de un bloqueo regional efectivo para prevenir el dolor postoperatorio, después de una anestesia con sevoflurano en niños, se presenta agitación. (4) Dalens B y col demuestran que con el empleo de ketamina a 0,25 mg/kg y nalbufina 0,1 mg/kg en anestesia con sevoflurane para estudios de resonancia magnética en niños entre 6 y 8 años, disminuye la aparición de la agitación postanestésica sin prolongar el tiempo de recuperación, (5) a diferencia de otro estudio en el que utilizan clonidina a 2µg/kg después de una inducción anestésica con sevoflurano y mantenimiento con isoflurano, en niños entre 2 – 10 años, demostrando una disminución de la aparición de la agitación; sin embargo, se presenta una recuperación lenta y por lo tanto una prolongación de la estadía en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA). (6) Igualmente se ha demostrado una disminución de la incidencia de la agitación postanestésica con el uso de propofol para la inducción en niños preescolares con la administración de una dosis simple (1mg/kg) antes de finalizar la cirugía. (7, 8)

Ibacache M y col estudiaron en 2002, el uso profiláctico de la dexmedetomidina para reducir la incidencia de agitación en niños después de anestesia con sevoflurano, en 90 niños entre 1 – 10 años de edad, a quienes, posterior a inducción inhalatoria con sevoflurano, se les administraron dexmedetomidina 0.15µg/kg y 0.30µg/kg. Los resultados del estudio muestran que en niños la dexmedetomidina 0.3 µg/kg administrados por vía e.v. después de la inducción

anestésica reduce la incidencia de agitación postoperatoria después de anestesia con sevoflurano. (9)

Para estudiar los efectos de la dexmedetomidina sobre la agitación postoperatoria asociada a anestesia con desflurane en niños, en 2004, Mohamed A y col, hicieron un estudio doble ciego en 46 niños en edades comprendidas entre 4 y 12 años, divididos en dos grupos, A y B, a quienes se les realizó una inducción inhalatoria con sevoflurano y mantenimiento de la anestesia con desflurano. Cinco minutos previos a la finalización de la cirugía los niños del grupo A recibieron dexmedetomidina 0.5 µg/kg durante 10 min y los del grupo B sol 0.9%. Diez y ocho pacientes del grupo control (B) presentaron agitación durante la recuperación de ellos, ocho requirieron midazolam para tratar la agitación, en contraste con el grupo A (dexmedetomidina) donde solo dos presentaron agitación postoperatoria. (10)

Otro estudio doble ciego y al azar, realizado en 50 niños entre 1 – 10 años sometidos a cirugías electivas, evaluó la realización de una inducción inhalatoria con sevoflurano y seguido de la administración de dexmedetomidina en infusión a 0.2 µg/kg/h (grupo D), y solución salina (grupo S). La infusión de la droga en estudio fue descontinuada a los 15 min de la llegada del paciente a la unidad de cuidados postanestésicos. La incidencia de delirio fue de 26 % para el grupo D y 60. 8% en el grupo S. (11)

Un estudio doble ciego de 60 niños entre 3 – 7 años, bajo anestesia general, inducción y mantenimiento con sevoflurano, 5 min antes de finalizar la cirugía los pacientes recibieron a) dexmedetomidina 0.5 µg/kg i.v. diluido en 5 ml de sol 0.9% en un periodo de 5 min y b) sol 0.9%, el mismo volumen, respectivamente. Los resultados del estudio muestran que el tiempo de extubación fue más prolongado en el grupo dexmedetomidina, pero las puntuaciones de agitación y dolor fueron mejores que en el grupo placebo. La incidencia de agitación y tos en la extubación fueron significativamente más bajas en el grupo de dexmedetomidina, por lo que concluyeron que la dexmedetomidina disminuye la incidencia y severidad de la agitación y provee condiciones adecuadas de extubación. (12)

La dexmedetomidina disminuyó la agitación en pacientes pediátricos sometidos a estudios de resonancia magnética bajo anestesia general inhalatoria con

sevoflurano, en, un estudio control, doble ciego de 42 niños, entre 18 meses y 10 años en estudios de resonancia magnética (RM), bajo anestesia general con inducción inhalatoria y mantenimiento con sevoflurano, luego de la inducción. Los resultados indicaron que la administración de dexmedetomidina a 1 µg/kg i.v. 2 min después de la inducción anestésica redujo la incidencia de agitación luego de anestesia con sevoflurano para estudios de RM. La incidencia de agitación postanestésica en el grupo control fue de 47.6% mientras que en el grupo Dexmedetomidina fue de 4.8%. (13)

Variables del Estudio

Intervinientes

- Datos demográficos Edad, género y peso
- Tipo de intervención quirúrgica
- Tiempo quirúrgico

Independientes

Dexmedetomidina por vía endovenosa 0,5 µg/Kg

Dependientes

- Incidencia de agitación postanestésica expresados en puntos por escala de Pediatric Anesthesia Emergence Delirium
- Grado de agitación expresados en puntos por escala de Pediatric Anesthesia Emergence Delirium
- Grado de sedación expresados en puntos por escala de Vancouver Sedative Recovery
- Medición de Variables hemodinámicas: frecuencia cardiaca, presión arterial no invasiva, Saturación de oxígeno, EtCO₂.
- Niveles del MAC de Sevoflurano durante el Transoperatorio expresados en Volúmenes %
- Consumo de efedrina transoperatorio expresados en miligramos
- Consumo de atropina transoperatorio expresados en miligramos

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La agitación postanestésica también denominada delirio postanestésico (emergence delirium) o excitación postanestésica (EA/ED) es un fenómeno que ocurre en niños y adultos en el postoperatorio inmediato. Es una condición clínica, en el cual, el paciente esta despierto pero, experimenta alteraciones en la orientación y estado mental, desde confusión y letargia hasta comportamiento violento y nocivo. Recientemente esta condición se ha desarrollado en parte por el incremento de la popularidad de agentes inhalatorios como el sevoflurano empleado en la práctica de la anestesia pediátrica, por lo que se ha asociado a un incremento de la incidencia de la agitación postanestésica. (1, 14)

Sikich y Lerman definen al delirio postanestésico como un disturbio mental que se presenta durante la recuperación de una anestesia general, que consiste en la aparición de alucinaciones, delirios y confusión que se manifiesta como enojo, inquietud, hiperreactividad motora involuntaria. (15)

La agitación postanestésica (EA/ED) usualmente ocurre en los primeros 30 min de recuperación de la anestesia y frecuentemente se resuelve espontáneamente; sin embargo, está descrito que la agitación y el comportamiento regresivo pueden aparecer hasta 2 días después. (14) Existe también asociación de la agitación postanestésica a agentes endovenosos como la atropina, escopolamina, ketamina, droperidol, además es posible su aparición con el uso de los barbitúricos y benzodiazepinas. (1, 14)

Es necesario diferenciar la agitación postanestésica, de las alucinaciones post anestésica que son una falsa percepción sensorial, pues no existe un real estímulo externo, son causadas después del acto anestésico por drogas, estrés, privación del sueño, pudiendo ocurrir en cualquier sentido) visual, auditivo, táctil, olfatoria o gustativo) (14).

INCIDENCIA

La incidencia del delirio postanestésico en todos los pacientes postoperatorios es de 5.3 %, y una incidencia más frecuente en niños, de 12 – 13 %. La incidencia de la agitación después de una anestesia con halotano, isoflurano, sevoflurano y desflurano en niños oscila entre el 2 y 80%. (1, 8, 16)

FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA AGITACIÓN POSTANESTÉSICA

Las causas de la EA/ED aun no están claras, lo que existen son factores relacionados a la anestesia, cirugía, paciente y medicamentos que determinan y condicionan su aparición. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Factores etiológicos de la agitación /delirio postanestésico pediátrico

Biológicos	Psicológicos	Social	Ambiente
Edad preescolar (3 – 6 años)	Temperamento difícil	Cuidador ansioso	Ruido
Anestesia inhalatoria	Ansiedad preoperatoria	Cuidador presente/ausente	Desconocido
Tipo de Cirugía (ORL)	Condición psiquiátrica premórbida	cuidador con percepción del dolor	Caos/volatilidad del
Medicamentos Asociados (atropina, Barbitúricos, benzodiazepinas)	No preparación para el procedimiento		Temperatura fría
Dolor	Dolor		Dolor

Fuente: Scott G, Gold. Emergence Delirium: a re-emerging interest. Seminars in Anesthesia, Preoperative Medicine and Pain. 2006; 25 (3):100 - 104

FACTORES RELACIONADOS A LA ANESTESIA

RÁPIDA RECUPERACIÓN

Se refiere a los agentes halogenados que tienen la propiedad de ser menos solubles y por lo tanto proporcionan un despertar más rápido y abrupto, entre ellos los nuevos agentes: el sevoflurano y desflurano. Esta rápida recuperación en los niños empeora la sensación de aprehensión cuando se encuentran en un entorno desconocido. Los niños mayores y adultos usualmente se orientan rápido a diferencia de los niños en edad preescolar quienes son menos capaces de enfrentarse con un ambiente de estrés, lo que los lleva a la agitación y a delirios. (14)

CARACTERÍSTICAS INTRÍNECAS DEL ANESTÉSICO

Algunos autores han especulado que existen características intrínsecas del sevoflurano que hace que se desarrolle la EA/ED. Este anestésico ejerce algún efecto irritante sobre el sistema nervioso central. A pesar de que la degradación de productos del sevoflurano no causan ningún daño a algún órgano, se cree que estos puedan interactuar con algún tipo de fármaco o con el sistema nervioso central (SNC). Se han reportado actividad epiletógena (induce a cambios en el electroencefalograma), ha sido reportada durante anestesia con sevoflurano en pacientes, sin historia médica neurológica. Sin embargo, el desflurano no tiene propiedades proconvulsivantes y ha sido asociado con la EA/ED, aunque, en menor proporción que el sevoflurano. (14)

La EA/ED no ha sido descrita solo con sevoflurano y desflurano también con isoflurano y en menor proporción con el halotano. (8, 14) El sevoflurano induce cambios en el electroencefalograma similares a los observados durante la administración con desflurano o isoflurano, pero, diferentes a los que produce el halotano. Tal vez la EA/ED está relacionada con efectos similares de estos anestésicos en el SNC, en el cual existen cambios en la actividad cerebral por interferencia con el balance entre la inhibición y excitación de la sinapsis neuronal.

FACTORES RELACIONADOS A LA CIRUGÍA

DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio ha sido uno de las variables de mas confusión para la valoración del comportamiento del niño porque se sobrepone al cuadro clínico de la EA /ED. El inadecuado manejo de dolor tal vez cause agitación, particularmente en procedimientos cortos, en los cuales, el efecto pico de los analgésicos es posible, que este retrasado, y el niño completamente despierto.

Existen muchos estudios que emplean fármacos analgésicos, desde AINES hasta opioides y agonistas de receptores alfa 2, incluso, bloqueos regionales caudales, para proporcionar analgesia y así disminuir la incidencia de la agitación postanestésica, sin embargo, esta se ha observado a pesar de un manejo efectivo del dolor. Con el empleo de anestesia inhalatoria con sevoflurano para la realización de estudios como resonancia magnética (procedimientos no dolorosos), se ha evidenciado la aparición de este fenómeno, comprobándose la presentación de esta entidad separada del dolor. (14)

TIPO DE CIRUGÍA

Procedimientos quirúrgicos como las adenotonsilectomías, cirugías de tiroides, cirugías de oído medio y procedimientos oftalmológicos, han sido reportadas con una alta incidencia de EA/ED. Eckenhoff y col habla de una “sensación de sofocación” durante el despertar de la anestesia que contribuye a la agitación en intervenciones de cabeza y cuello, sin embargo, no hay un soporte adecuado, ni datos científicos. (14, 17)

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

EDAD

Generalmente, en niños entre 3 - 5 años de edad se observa un comportamiento alterado al momento de la recuperación de la anestesia, un reciente comentario de Martini sobre el diagnostico del delirio en pacientes pediátricos va dirigido al rol del cerebro inmaduro en la génesis de este fenómeno. El autor concluye en que el cerebro pediátrico ve su imagen en un espejo fijándose en una edad de desarrollo normal, dando lugar a un proceso regresivo con la consecuente aparición de una disminución de noraadrenalina, acetilcolina, dopamina y acido

gammaaminobutirico (GABA). Por tanto, el desarrollo de la función colinérgica y del hipocampus sugiere indicios sobre la relativa susceptibilidad al delirio en esta población pediátrica. (14)

Aono y col en un estudio de ED en preescolares masculinos entre 3 y 5 años de edad bajo anestesia con sevoflurano o halotano a los que premedican con diazepam y les realizan bloqueo caudal para manejo del dolor, encuentran que la incidencia de ED fue 40% para sevoflurano y 10% para el halotano. Los autores atribuyen a la inmadurez psicológica de los niños preescolares, asociado al rápido despertar de la anestesia en un ambiente desconocido, como posibles causas de EA/ED. (14,18)

ANSIEDAD PREOPERATORIA

Tanto la ansiedad presente en los niños como en los padres influye en la recuperación de la anestesia. Muchos estudios demuestran un incremento de los puntajes en la escala de valoración de ansiedad, en aquellos niños que no son premedicados con ansiolíticos, sin embargo, no se ha demostrado una relación causa - efecto de estas dos entidades.

TEMPERAMENTO

Los niños más emocionales, más impulsivos, menos adaptados a los cambios del ambiente, son más propensos para desarrollar EA/ED.

MEDICAMENTOS ASOCIADOS

Fármacos anticolinérgicos, droperidol, barbitúricos, opioides, benzodiazepinas (por efectos paradójicos) y metoclopramida, posiblemente contribuyan a comportamientos de agitación después de la anestesia. (14)

VALORACIÓN Y ESCALAS PARA LA EA/ED

Se han descrito múltiples y diferentes escalas para valorar la EA/ED y los estudios clínicos sugieren que ninguna es suficientemente específica y sensible para valorar este comportamiento, debido a la dificultad de diferenciar las manifestaciones (agitación) relacionadas al dolor, al igual que los cambios de comportamiento provocados por la EA/ED y los ocasionados por algún problema

mental, además, de la dificultad de interpretar el comportamiento en niños quienes no hablan, tienen hambre, sed y ansiedad.

Sikich y Lerman desarrollaron una escala (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium) (PAED) que consiste en cinco ítems psicométricos para valorar el delirium postanestésico en niños, que de acuerdo con el Diagnostico y Manual Estadístico de Desordenes Mentales (DSM) IV, existen tres ítems importantes y cruciales para diferenciar el delirio del dolor. (Ver escala en apéndice) (14, 15)

MANEJO CLINICO: PREVENCION Y TRATAMIENTO

A pesar de que la EA/ED es breve, es posible que el paciente ocasione lesiones a su entorno y/o a sí mismo, se desvista, se extraiga los catéteres y curas de herida postoperatoria, experimente taquicardia e hipertensión. Por lo tanto requiere de constante cuidado y supervisión del personal de enfermería de UCPA, el cual, deberá ser capaz de proveer cuidado en la recuperación del paciente.

Para reducir la incidencia de ED se deben manejar las siguientes estrategias: (1, 14)

1. El uso juicioso de los anestésicos inhalatorios sevoflurano y desflurano especialmente en la edad preescolar.
2. Uso de propofol para la anestesia
3. Evitar la asociación de fármacos conocidos que puedan determinar la aparición de ED
4. Uso de premedicación ansiolítica
5. Ambiente preoperatorio tranquilo
6. Presencia de los padres
7. Analgesia óptima
8. El uso de fármacos que por estudios se ha comprobado que reducen la EA/ED como el Fentanilo, Clonidina, Dexmedetomidina.

También están descritas otras estrategias como evitar las inducciones inhalatorias, o realizándolas con sevoflurano pero con un mantenimiento con otro agente como isoflurano, desflurano o propofol endovenoso.

Es importante recordar condiciones potencialmente severas y amenazadoras como hipoxia, severa hipercapnia, hipotensión, hipoglicemia, incrementos de la presión intracraneana, distensión de vejiga que también pueden resultar en desorientación y alteración del estado mental, estas condiciones deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente.

FÁRMACO DE ESTUDIO: DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina (Precedex, Hospira Worldwide, Lake Forest Il) es el dextro-isómero farmacológicamente activo de la medetomidina. Este ejerce sus efectos fisiológicos a través de receptores α_2 adrenérgicos. Los agonistas α_2 adrenérgicos están sub-clasificados en tres grupos: imidazolinas, feniletilaminas, y oxalozepinas. La dexmedetomidina y la clonidina son miembros de la subclase de imidazoides, los cuales muestran una alta relación de especificidad para el receptor α_2 vs. el receptor α_1 . La clonidina muestra una relación de especificidad $\alpha_2: \alpha_1$ de 200:1 mientras que la de la dexmedetomidina es 1600:1, por lo tanto, un completo agonista en el receptor adrenérgico α_2 . (19). La dexmedetomidina tiene una vida media corta (2 – 3 horas vs. 12 – 14 horas de la clonidina) y está disponible comercialmente para su administración intravenosa. Una fórmula de clonidina epidural, aunque no comercializada para su administración intravenosa, se ha utilizado con este propósito en la práctica clínica sin complicaciones. Los efectos histológicos de la dexmedetomidina en los órganos están regulados a través de receptores adrenérgicos α_2 y una activación subsiguiente de una proteína pertussis reguladora nucleótida guanina sensible a las toxinas (proteína G) (19), que resulta de una respuesta inhibitoria y una actividad reducida de adenilato ciclasa (19). Una disminución de la actividad de la proteína quinasa intracelular cíclica adenosina monofosfato dependiente resulta en la desfosforilación de los canales de iones (19). Alteraciones en la función del canal de iones, translocación de los iones, y direccionamiento de la conductancia de la membrana a una disminución de la activación neuronal y los efectos clínicos de sedación y ansiolisis (19). Los agonistas adrenérgicos α_2 que tienen un efecto central, también activan a los receptores en el centro vasomotor medular, reduciendo la norepinefrina con un efecto resultante simpaticolítico central que produce una reducción de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial

(PA). En la medida que el receptor presináptico central adrenérgico α_2A sea un receptor de respuestas negativas, los agonistas en este receptor resultan en una liberación reducida de catecolaminas desde la terminación nerviosa. La estimulación del sistema nervioso central del flujo parasimpático desde el *locus ceruleus* en el tallo cerebral juega un papel importante en la sedación y la ansiolisis producida por estos agentes. El flujo noradrenérgico reducido desde el *locus ceruleus* permite un incremento de la descarga de neuronas inhibitorias, de manera más significativa, el sistema de ácido γ -aminobutírico (19). Los efectos analgésicos primarios y la potenciación de la analgesia inducida por opioides resultan de la activación de receptores adrenérgicos α_2 en el asta dorsal de la médula espinal y la inhibición de la liberación de sustancia P. Estas interacciones con el sistema nervioso central y los receptores adrenérgicos α_2 de la médula espinal regulan los efectos fisiológicos primarios de la dexmedetomidina incluyendo sedación, ansiolisis, analgesia, la disminución de la concentración alveolar mínima de los agentes anestésicos inhalatorios y opioides, así como, niveles reducidos de renina y vasopresina, lo que conllevan a un aumento de la diuresis. (19)

En la actualidad, la única prescripción de la dexmedetomidina aprobada por la División de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en ingles), es para sedación de corta duración (< 24 horas) en pacientes adultos en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), estableciendo que están inicialmente intubados y recibiendo ventilación mecánica (19). Se encuentra disponible en solución soluble en agua sin la adición de lípidos o glicol de propileno y no está relacionado con dolor después de administración intravenosa. No existen metabolitos activos o tóxicos. Dados sus efectos fisiológicos favorables, combinado con un efecto adverso limitado reportado hasta la fecha, este agente se está usando cada vez más en la población pediátrica.

FARMACOCINÉTICA

Los datos relacionados con la farmacocinética de la dexmedetomidina en la población pediátrica. Petroz y col escogieron aleatoriamente a 36 niños, con edades entre 2 y 12 años, para que recibieran dexmedetomidina por 10 minutos a 2, 4 ó 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (0,33, 0,6 y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Usando un modelo de dos compartimientos,

reportaron que la farmacocinética de la dexmedetomidina en niños es similar a la de adultos sin una cinética dosis dependiente, una unión a proteínas de 92,6 %. Rodarte y col (19) administraron una infusión continua en un rango de dosis de 0,2 a 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ por 8 – 24 horas en diez niños (3 a 7 años de edad) después de procedimientos cardíacos (n =9) o procedimientos craneofaciales (n=1). Usando un modelo de dos compartimientos, los mismos reportaron un volumen de distribución de $1,53 \pm 0,37$ L/kg, una depuración de $0,57 \pm 0,14$ L/kg/h (aproximadamente 9,5 ml/kg/min), y una vida media de eliminación terminal de $2,65 \pm 0,88$ horas. Ellos sugieren que la farmacocinética de la dexmedetomidina en niños es predecible y consistente con los resultados reportados en los adultos. El estudio farmacocinético final en los niños incluyó a lactantes con rangos de edades entre 1 hasta 24 meses, después de cirugías cardíacas congénitas (19). Los autores reportaron una depuración promedio de 27,2 mL/kg/min, un volumen periférico de distribución de 2,5 L/kg, y una vida media de eliminación terminal de 83 minutos. Y llegaron a la conclusión que los lactantes tendían a eliminar la dexmedetomidina más rápidamente que los adultos y los niños mayores. (19)

EFFECTO HISTOLÓGICO DE LA DEXMEDETOMIDINA EN LOS SISTEMAS ORGÁNICOS

EFFECTOS HEMODINÁMICOS Y CARDIOVASCULARES

En un grupo de 80 niños, con edades comprendidas entre 1 y 12 años, se observó hipotensión clínicamente importante o bradicardia con la administración intraoperatoria de la dexmedetomidina (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) durante la anestesia con una concentración alveolar mínima de 1, con desflurano o con sevoflurano (19). Sin embargo, hubo una mayor reducción en la FC en los pacientes anestesiados con el sevoflurano comparados con aquellos que recibieron desflurano (104 ± 16 vs. 120 ± 17 pulsaciones/min, $p < 0,1$).

El reducir la FC y por lo tanto el consumo de oxígeno en el miocardio, puede traer efectos beneficiosos en pacientes con padecimientos arteriales coronarios. Talke y col (19), estudiaron aleatoriamente a 24 pacientes adultos que fueron a intervenciones vasculares y los trataron con placebo o una de tres

concentraciones en plasma de dexmedetomidina: 0,15 ng/mL (dosis baja), 0,3 ng / mL (dosis media), o 0,45ng/mL (dosis alta). Se comenzó con la administración de dexmedetomidina 1 h antes de la inducción de la anestesia y continuó por 48 horas. Aunque hubo una necesidad intraoperatoria creciente de atropina y/o fenilefrina con la dexmedetomidina, no se observó tal diferencia en el post-operatorio. En el grupo de placebo, se vio una incidencia creciente de taquicardia (23 min/h) al ser comparados con los de dosis baja (9 min/h, $p = 0,006$), dosis media (0,5 min/h, $p = 0,004$), y dosis alta (2,3 min/h, $p = 0,004$), del grupo de dexmedetomidina. En un informe anecdótico, el efecto cronotrópico negativo de la dexmedetomidina se utilizó como una maniobra terapéutica durante una operación de marcapasos coronario arterial, cuando la taquicardia no respondió a un bloqueo β -adrenérgico. (19)

El potencial para unos efectos cronotrópicos negativos de importancia parece ser mayor cuando la dexmedetomidina se suministra con medicamentos que tienen efectos cronotrópicos negativos (propofol, succinilcolina, digoxina, piridostigmina) o durante procedimientos vagotónicos (laringoscopia). (19). Estudios en animales no han demostrado el efecto directo sobre la contractilidad miocárdica o la regulación de calcio intracelular (19). Al ser estudiado en la preparación de un músculo papilar ventricular derecho aislado, la dexmedetomidina no tiene un efecto en las variables de amplitud y de tiempo de corrientes intracelulares de calcio (19) y sobre contracciones isotónicas, isométricas.

En el Sistema Nervioso Simpático y la Liberación de Catecolamina Endógena se ha notado un efecto simpaticolítico parecido después de la administración post operatoria de la dexmedetomidina en pacientes pediátricos después de un marcapasos cardiopulmonar, y cirugía por padecimiento cardíaco congénito (19). Muktar y col (19) administraron de manera aleatoria placebo o dexmedetomidina en 30 lactantes y niños (bolo de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por más de 10 min seguido de una infusión de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), que fueron administrados después de la anestesia y de la colocación de la cánula arterial venosa. Aunque las concentraciones en plasma de cortisol, norepinefrina, epinefrina, y glucosa aumentaron en ambos grupos, (el grupo placebo y dexmedetomidina) después de la esternotomía y consiguiente marcapasos cardiopulmonar, el aumento fue significativamente menor en los

pacientes a quienes se les suministró la dexmedetomidina. Adicionalmente, al separar el marca pasos cardiopulmonar, se requirió menos nitroprusiato de sodio en los pacientes a los cuales se había suministrado dexmedetomidina ($0,3 \pm 0,36$ vs $1,3 \pm 0,68 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p < 0,05$) y no se observaron efectos adversos.

Los efectos cardiovasculares potenciales incluyen bradicardia, con pocas ocurrencias de paro sinusal o insuficiencia cardiaca. También se ha reportado hipotensión así como hipertensión, esta última se piensa que es consecuencia del agonista periférico α_2 con vasoconstricción periférica. La hipotensión y la bradicardia ocurren con más frecuencia con la dosis de carga inicial, con insuficiencia cardíaca, y al ser coadministrada con otros medicamentos que tienen efectos cronotrópicos negativos. Un estudio único ($n = 6$) sugirió que la PAM y el RPV pueden aumentar temporalmente después de la dexmedetomidina. Existen informes comprometedores en la literatura relacionados con los efectos sobre las funciones de ventilación, con algunos estudios en seres humanos y animales que demuestran depresión respiratoria con aumentos leves de PaCO_2 (4 - 5 mmHg), hipoventilación insignificante y respuesta disminuida al estímulo de CO_2 , usando curvas de respuesta de CO_2 , u obstrucción de las vías respiratorias superiores después de una dosis de bolo de 1 ó 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. A pesar de estos informes, otros estudios en humanos y en animales sugieren que no hay efectos en la función respiratoria. Se han observado resultados heterogéneos en estudios en animales con relación a los efectos anticonvulsivantes o pro-convulsivantes de la dexmedetomidina. Como sucede con cualquier agente utilizado como sedante y/o analgésico, van a ocurrir fallas, y en algunos momentos puede que sea necesario cambiar por otros agentes alternativos. A pesar de estas inquietudes, evidencias anecdóticas demuestran la potencial seguridad de esta droga. (19, 24) Debe existir preocupación con relación al potencial efecto adverso de la dexmedetomidina en lactantes y niños gravemente enfermos, se deben tomar precauciones e inclusive omitir la fase de carga, usando una dosis de carga menor, el administrar la dosis de carga por un periodo de tiempo más largo, y/o usar una infusión continua comenzando en el extremo menor del rango de dosis recomendado.

La dexmedetomidina está disponible como una solución de 2 ml, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, que se puede diluir en 50 ml de solución salina o suministrar una solución de 4

µg/ml que se puede administrar por vía periférica o vía venosa central. Los costos de adquisición varían de US\$ 50 a US\$80 por ampolla. Hasta la fecha, la literatura incluye informes de su uso en aproximadamente 800 pacientes pediátricos. Dadas sus favorables propiedades sedantes y ansiolíticas combinadas con sus efectos limitados sobre las funciones hemodinámicas y respiratorias, existe un interés creciente en el uso de la dexmedetomidina en la población pediátrica, y en varios escenarios clínicos, que incluyen la sedación durante la ventilación mecánica, sedación de procedimiento invasivos y no invasivos, el tratamiento de privación, y la prevención de agitación en el despertar (Tabla 2). Puede resultar un agente efectivo en la sedación y en la ansiólisis en situaciones donde el mantener la ventilación espontánea es necesaria, y por lo tanto puede jugar un papel en la combinación con técnicas anestésicas locales, regionales o analgesia controlada en pacientes después de procedimientos quirúrgicos mayores. Aunque la dexmedetomidina puede que no sea efectiva como el anestésico único, puede jugar un papel en combinación de dexmedetomidina con agentes analgésicos tales como la Ketamina para procedimientos dolorosos invasivos.

Tabla 2. Perfil de los efectos potenciales adversos de la dexmedetomidina

Cardiovascular
Bradicardia o paro sinusal
Hipotensión
Disminución del rendimiento cardiaco
Hipertensión
Arritmia sinusal
Aumento de la resistencia pulmonar vascular y de la presión arterial pulmonar
Respiratorios
Aumento del Paco₂ en descanso
Disminución de la ventilación durante el estímulo de CO₂
Patrón de respiración irregular
Apnea (obstructiva)
Sistema Nerviosos Central

Sedación y/o analgesia insuficiente

Agitación paradójica

Potenciación de bloqueo neuromuscular (clínicamente insignificante)

Efecto pro-convulsiones (en estudio en animales)

Disminución de la perfusión cerebral debido al efecto sobre la presión arterial media

Fuente: Tobias J. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology *Pediatr Crit Care Med* 2007.(8) 2:115 – 131

Como con cualquier otro sedante, existe el potencial de efectos adversos histológicos en los órganos con la dexmedetomidina. Aunque la literatura vigente sugiera que estos eventos son relativamente poco frecuentes, los efectos hemodinámicos y respiratorios si ocurrieran, tendrían un potencial de morbilidad o aun mortalidad significativa en lactantes y niños críticamente enfermos (Tabla 2). Los efectos cardiovasculares potenciales incluyen bradicardia con informes poco frecuentes de paro sinusal o insuficiencia cardiaca. También se ha reportado hipotensión así como hipertensión, esta última se piensa que es consecuencia del agonismo α_2 con vasoconstricción periférica. (19, 20)

Hammer y Col en su estudio de los efectos de la dexmedetomidina sobre la electrofisiología cardiaca en niños, demuestran una depresión significativa de la función del nodo auriculoventricular (AV) en los pacientes pediátricos. Los tiempos de recuperación de nodo sinusal y el ciclo de la línea basal del nódulo sinusal, se prolongan; así como también la función del nodo AV y el periodo refractario efectivo del nódulo AV. La conducción de las fibras de purkinje y las propiedades del musculo de las aurículas y los ventrículos no se afectan. (20, 25)

APLICACIONES CLINICAS

Tabla 3. Aplicaciones reportadas de la dexmedetomidina en pacientes pediátricos

Sedación durante ventilación mecánica

Auxiliar en el control de la hipotensión durante una intervención quirúrgica ortopédica

Sedación de procedimientos quirúrgicos

Endoscopia gastrointestinal superior (no es efectiva cuando se utiliza como único agente)

Imágenes radiológicas no invasivas

Terapia de radiación

Cateterización cardíaca (como agente único y con Ketamina)

Tratamiento de síndrome de abstinencia (iatrogénico y por uso de sustancias ilegales)

Sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos durante ventilación espontánea sin intubación endotraqueal

Tratamiento del temblor después de anestesia general

Suministro de sedación post- operatoria y analgesia para una craneotomía en estado de alerta

Parte de una técnica anestésica intraoperatoria para una craneotomía en estado de alerta

Administración oral para preparación preanestésica

Tratamiento del síndrome de vómitos cíclicos

Anestesia local intravenosa en el tratamiento de síndrome tipo I de dolor crónico

Fuente: Tobias J. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology *Pediatr Crit Care Med* 2007. (8) 2:115 – 131

HIPÓTESIS

Es eficaz la administración de dexmedetomidina de forma profiláctica a dosis de 0,5µg/kg para reducir la incidencia de agitación en niños entre 3 y 10 años de edad después de anestesia general inhalatoria con sevoflurano

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de la dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños entre 3 y 10 años de edad después de una anestesia general inhalatoria con sevoflurano.

Objetivos Específicos

1. Comprobar los efectos sedantes de la dexmedetomidina en niños entre 3 y 10 años de edad después de una anestesia general inhalatoria con sevoflurano
2. Determinar los efectos secundarios de la dexmedetomidina en niños entre 3 y 10 años de edad
3. Demostrar la disminución de la Concentración alveolar mínima (MAC) del sevoflurano con la administración de dexmedetomidina en niños entre 3 y 10 años de edad en anestesia general inhalatoria.

MÉTODOS

Previa aprobación de la Comisión de Postgrado y del Comité de Bioética de Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, se dará inicio al presente trabajo de investigación.

Tipo de Estudio

Prospectivo, experimental, comparativo, de diseño doble ciego y aleatorio.

Población y Muestra

Criterios de Inclusión: La población comprende todos los pacientes pediátricos en edades entre 3 y 10 años, estado físico ASA I y II (Según la American Society of Anesthesiology), sometidos a cirugías electivas generales, abdominales y genitales tipo: resección de quistes, hernioplastias, criptorquidea, orquidectomias, fimosis, bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurano en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” en un periodo continuo de 6 meses.

Se solicitará el consentimiento informado por escrito, firmado por los representantes legales de los pacientes pediátricos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de alergias a los fármacos de estudio
- Pacientes en tratamiento con agentes sedantes y anticovulsivantes
- Pacientes con infecciones respiratorias recientes en las últimas 6 semanas
- Pacientes con alteraciones neuroconductuales
- Pacientes portadores de enfermedades hepáticas, enfermedades renales, trastornos del ritmo cardiaco, cardiopatías, valvulopatías, insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con peso inferior a 10kg

Muestra:

Se realizó el trabajo con una muestra intencional no probabilística constituida por 70 pacientes asignados al azar a dos grupos de estudio: grupo placebo: grupo P (35 pacientes), grupo dexmedetomidina: grupo DEX (35 pacientes).

Procedimiento:

Los pacientes se evaluaron en el área de preanestesia y se le solicitó a cada representante el consentimiento informado por escrito y previa explicación de las características del estudio.

Fueron seleccionados al azar y se asignaron a uno de los dos grupos de estudio, para ello el representante del paciente seleccionó entre los sobres sellados, cada sobre contenía una opción de tratamiento la cual fue preparada por un anesthesiólogo que no participó en el acto anestésico.

El grupo P serán aquellos pacientes a los cuales se le administró solución 0,9% (20cc), mientras que el grupo DEX serán aquellos pacientes a los cuales se le administró la dosis correspondiente de 0,5µg/kg diluido en 20cc de solución 0,9%.

Técnica:

Los pacientes se premedicaron por vía endovenosa, 10 minutos antes de ingresar al quirófano con los siguientes medicamentos:

Midazolam: 0,05 mg/kg Cataflan® o Acetaminofen supositorios

Ranitidina: 1 mg/kg Dipirona 10mg/kg

Una vez que el paciente ingresa al quirófano, se monitoriza con cardioscopio, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva, capnografía y analizador de gases expirados e inspirados.

Cebado de máquina y circuito anestésico con oxígeno, nitroso y sevoflurano

Inducción inhalatoria (a capacidad vital o a volumen corriente) con oxígeno 50%, óxido nitroso 50% y sevoflurano a 8 volúmenes/%, concomitantemente fentanilo 2 µg/kg y bromuro de rocuronio a 0,6 mg/kg

Se practica laringoscopia directa más intubación orotraqueal con tubo endotraqueal con manguito inflable correspondiente a su edad.

Posteriormente se administra a través de una bomba de infusión dexmedetomidina a 0,5 µg/kg o la solución 0,9% diluida en 20cc de solución en un periodo de tiempo de 10 minutos, posterior a la inducción anestésica.

El mantenimiento con oxígeno 50%, aire 50% y sevoflurano de acuerdo a requerimientos del paciente. De ser necesario, se administraba bromuro de rocuronio para mantenimiento a 0,2 mg/kg.

Cuando se evidenciaban valores de presión arterial media o frecuencia cardiaca por encima del 20% de la presión arterial media o frecuencia cardiaca basal se procedería a incrementar el MAC del sevoflurano a 0,5 volúmenes/% o administrar Fentanil a 1 µg/kg vía endovenosa.

Cuando se evidencien valores de presión arterial media inferiores de 50mmHg se administraría efedrina vía endovenosa a 0,1 mg/kg.

En caso se presentarse valores de la frecuencia cardíaca inferiores de 50 latidos por minuto se administraría atropina a 0,02mg/kg.

La reversión del bloqueo neuromuscular se realizó con neostigmine a 0,04mg/kg y atropina a 0,02mg/kg al momento del cierre de la piel.

Se procede a la aspiración de secreciones orofaríngeas y extubación.

Colocación de máscara facial con fracción inspirada de oxígeno 1.

Traslado de los pacientes a la unidad de cuidados postanestésicos donde fueron monitorizados: (frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva cada 30 minutos) y se valoró por medio de un instrumento de evaluación, que contenía la escala de PAED (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium) y VSRS (Vancouver Sedative Recovery Scale), a la llegada, a los 30 y 60 min de su estadía en la UCPA, por un residente de anestesia, que no tendría conocimiento de las drogas administradas durante el acto anestésico.

En caso de que el paciente refiera dolor (EVA >4/10 ptos) se administraría como analgésico de rescate Ketoprofeno 2mg/kg.

La estadía del paciente en la unidad de cuidados postanestésicos fue de 60 minutos.

Recursos Físicos y técnicos:

El proyecto de investigación se realiza en los quirófanos asignados del área quirúrgica del servicio de cirugía pediátrica del Hospital General del Este Dr Domingo Luciani.

Los equipos a utilizar están conformados por: máquina de anestesia tipo Datex-Omedha® modelos Aspire-Aestiva, con sus respectivos monitores tipo Cardiocap 5.

Dexmetomidine marca Precedex® 200µg/2cc y la bomba de infusión garantizados por el laboratorio Hayer.

Los fármacos de inducción, mantenimiento de la anestesia son recursos del Hospital del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Recursos Humanos:

Constituidos por el grupo de anestesiólogos de planta del hospital y por los residentes del postgrado de la institución. Además de la participación del personal de enfermería adscrito al área quirúrgica.

Recursos Financieros:

Los recursos propios de la institución del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, de ser necesario algún financiamiento adicional era por parte de los investigadores.

Métodos estadísticos

Se realizaron los siguientes análisis:

Para la validación de consistencia de los datos:

- Análisis exploratorio de datos
Para descripción de las variables
- Análisis descriptivo:
 - Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales
 - Tablas de contingencia de doble entrada
 - Comparación de medias y dispersión por grupos en evaluación
- Análisis gráfico:
 - Gráficos de dispersión
 - Gráficos de barra
 - Polígonos de frecuencia
- Análisis de significación
 - Contrastes propuestos:
 - Diferencia de medias
 - Diferencia de proporciones
 - Significación (según el caso del contraste) basada en :

- Distribución T-student
- Distribución Chicuadrado
- Distribución normal

Todos los contrastes de hipótesis se realizarán con un $\alpha = 0,05$ es decir una confianza del 95%. Los contrastes serán significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

De una muestra total de 78 pacientes se excluyeron 3 pacientes que no cumplieron con el protocolo y 2 por prolongación de tiempo quirúrgico.

Se evaluaron 73 pacientes, 35 pacientes para el Grupo Placebo y 38 correspondieron Grupo Dexmedetomidina (tabla 1).

En cuanto a las características de la muestra, variables demográficas y antropométricas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Placebo y Dexmedetomidina, en el género tampoco las hubo, pero si, se observó mayor número de población masculino que femenina en ambos grupos. (Cuadro y gráfico 1)

Según la edad, fueron los niños de 3 años los que representaron mayor porcentaje de población de estudio (P= 11% y Dex= 16%), en ambos grupos y en el segundo lugar con un 10% los niños de 8 años del grupo placebo. (Cuadro y gráfico 2)

Entre ambos grupos (P y Dex) el estado físico ASA I (paciente sano) representó el 79,5% de los pacientes mientras que el 20,5 % fueron ASA II, los cuales, eran niños que cursaban con enfermedades como Anemia (10) y Asma (5). (Cuadro y gráfico 3)

A todos los pacientes se les realizó una inducción inhalatoria con sevoflurane, prefiriéndose la inducción inhalatoria a capacidad vital que a volumen corriente, tanto en el grupo Dexmedetomidina (47%), como en el de Placebo (44%).

El tipo de cirugía más realizada fueron las hernioplastias. La umbilical e inguinal en 22 y 22 pacientes correspondientemente; seguido de las intervenciones combinadas que se realizaron en 15 pacientes (21%); cura de hidrocele y Fimosectomía intervenciones que se practicaron por igual en 5,5% de los pacientes; la orquidopexia, en 2 de ellos (2,7%), y otros procedimientos representaron el 5,5%. (Cuadro y gráfico 5)

El tiempo quirúrgico, comprende el tiempo que transcurre entre el inicio de la incisión quirúrgica de la piel y el cierre de la misma. Es necesario resaltar que el momento en que se iniciaba la cirugía, coincidía con el inicio de la infusión de la dexmedetomidina, por lo que se tomo ese tiempo quirúrgico como criterio de exclusión para aquellos pacientes que se excedían de un tiempo quirúrgico mayor de 120 min (vida media de eliminación del dexmedetomidina).

El promedio del tiempo quirúrgico en el grupo Placebo fue de $34,4 \pm 13$ mientras que el del grupo de dexmedetomidina fue de 44 ± 22 , por lo que hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,035$), observándose que el tiempo quirúrgico fue mayor en un 27% de los pacientes en el grupo Dexmedetomidina que el grupo Placebo. (Cuadro y gráfico 6).

Las dosis de mantenimiento para el fentanilo, solo fueron necesarias en 3 pacientes del grupo placebo, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0,05$) (Cuadro 7 y gráfico); en el caso del bromuro de rocuronio, no hubo ningún paciente que lo requiriera para el mantenimiento. (Tabla 3)

La agitación postanestésica fue evaluada por la escala de Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) en la que se estableció que los niños que presentaron agitación postanestésica eran aquellos que mostraron puntuaciones iguales o mayores de 12 puntos, por lo que se observaron en este estudio mayores puntuaciones en el grupo Dexmedetomidina, que en el grupo Placebo en todo los momentos en los que fueron evaluados, desde la llegada a Ucpa (Dex 12 ± 4 Vs Placebo 9 ± 3), a los 30 minutos (Dex 10 ± 5 Vs Placebo 7 ± 4) y 60 minutos (Dex 9 ± 6 Vs Placebo 4 ± 5), siendo estos valores estadísticamente significativos, (ver Tabla 8 y Gráfico 8) lo que indica que los niños mas agitados fueron los del grupo Dexmedetomidina. También, se observa como va disminuyendo en el tiempo la agitación postanestésica de forma estadísticamente significativa, tanto para el grupo Dexmedetomidina como para el grupo Placebo. (Tabla y Gráfico 8)

El estado de Sedación fue evaluado a través de la escala de recuperación de la Sedación de Vancouver [The Vancouver Sedative Recovery Scale (VSRS)] la cual consiste en 12 ítems, cuya puntuación total obtenida de la suma de los mismos, nos indicará mayor o menor sedación, siendo el máximo puntaje: 22 que significaría que el paciente esta muy despierto y el puntaje mínimo 0 que sería incapacidad para despertar el paciente. Lo que determina que mientras mas puntos sean los obtenidos, más despierto estará el niño, es decir menos sedado. Observándose las puntuaciones mas altas en el grupo dexmedetomidina en todos los momentos tanto a la llegada a Ucpa (Dex 16 ± 3 Vs Placebo 10 ± 5) como a los 30 minutos (Dex 19 ± 3 Vs Placebo 15 ± 9) y 60 minutos (Dex 20 ± 2 Vs Placebo 19 ± 4), siendo este resultado estadísticamente significativo; lo que indica que los niños del Grupo Dexmedetomidina estuvieron menos sedados.

En relación a los parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca) no hubo cambios estadísticamente significativos tanto en el intraoperatorio como en la recuperación (Ver Gráficos 10, 11, 13, 14 y 15). Igualmente en lo que respecta a los requerimientos de efedrina y/o atropina por hipotensión arterial y/o bradicardia no hubo diferencias que fuesen estadísticamente significativas (Requerimientos de atropina y efedrina 2 y 1 paciente respectivamente para grupo Placebo vs Requerimientos de atropina y efedrina 2 y 3 pacientes para el grupo Dexmedetomidina)

Los requerimientos de sevoflurano no fueron diferentes en los grupos de estudio. (Ver Gráfico 12)

En el requerimiento de analgésico de rescate (ketoprofeno) en caso de que el niño presentará dolor se cumplió en solo 2 niños del grupo Placebo y 9 niños del grupo Dexmedetomidina.

DISCUSIÓN

La agitación postanestésica es un fenómeno clínico muy bien documentado particularmente en niños, encontrándose una incidencia variable en los diferentes estudios revisados, tan bajos como 2 % y tan altos como el 80% (1, 8,16). Su aparición se incrementa cuando la inducción y anestesia general es inhalatoria especialmente con el sevoflurano y aparece independientemente, si se realiza o no un procedimiento quirúrgico. Nuestro estudio muestra una incidencia alta de agitación anestésica tanto en el grupo placebo como en el de Dexmedetomidina siendo este último grupo, según la escala de agitación empleada (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium: PAED) el que reportó puntuaciones mas altas y estadísticamente significativas en todos los momentos evaluados, desde la llegada a Ucpa (Dex 12 ± 4 Vs Placebo 9 ± 3), a los 30 minutos (Dex 10 ± 5 Vs Placebo 7 ± 4) y 60 minutos (Dex 9 ± 6 Vs Placebo 4 ± 5) de la recuperación postanestésica. En Este estudio se observa una alta incidencia de agitación postanestésica a pesar de la administración de Dexmedetomidina a una dosis de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ VEV en infusión continua durante 10 min posterior a la inducción inhalatoria y mantenimiento con sevoflurano. A diferencia de estudios como el de Ibacache y col en el utilizaron Dexmedetomidina de la misma forma, pero usando dosis de 0,15 y 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ logrando reducir la agitación postanestésica (EA/ED) 13% y 17% respectivamente. Isik y col también muestran en su estudio, una disminución del 33,3 % de EA/ED en el Grupo en el que administraron Dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ luego de la inducción inhalatoria con sevoflurano en estudios de resonancias magnéticas en la población pediátrica; así como también el estudio de Shukry y Col en el que la Dexmedetomidina es administrada en infusión continua a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y descontinuada 15 min antes de ser pasado el pacientes a Ucpa, la incidencia de delirio fue de 26 % para el grupo Dexmedetomidina y 60. 8% en el grupo solución salina. Igualmente estudios como el Mohamed y Col y Gulen y Col quienes emplearon la Dexmedetomidina a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pero a los 5 min antes de la finalización de la cirugía, reduciendo la agitación postanestésica y mejorando las condiciones para la extubación.

La evaluación de la agitación postanestésica en este trabajo fue realizada con escalas validadas y actualizadas, especiales para la evaluación de la agitación postanestésica, mientras que las empleadas en los estudios anteriormente citados

fueron escalas elaboradas por ellos o escalas inespecíficas y no validadas; lo que demuestra que la evaluación de la agitación postanestésica puede ser menos objetiva, si no se utiliza una escala adecuada. La Pediatric Anesthesia Emergence Delirium: PAED es la única escala validada para el delirio postanestésico. (27) Estudios como el de Mayer J y col emplearon esta escala para evaluar la agitación postanestésica, luego de una inducción con sevoflurano y mantenimiento con sevoflurano o desflurano, encontrando mayores puntuaciones en el grupo de sevoflurano (promedio de 12 pts) versus desflurano (promedio 6 pts), en su estudio no les pareció conveniente obtener una incidencia de agitación, debido a que ellos según su opinión la escala en relación a su umbral requería de más investigación (26). Estudios más recientes como el de Choon y col emplean también la escala de PAED en 316 niños que recibieron anestesia general (endovenosa o inhalatoria con isoflurano o sevoflurano) y definieron la agitación postanestésica cuando la puntuación era mayor de 10 pts, demostrando en su investigación una baja incidencia de agitación (10.4%), ellos atribuyeron esta baja incidencia a factores fármaco - genéticos, culturales, a que la mayoría de estos niños se les han realizado la circuncisión, la cual se trata de un ritual religioso, por lo cual la mayoría de los niños se preparan, esto podría tener algún impacto significativo en la reducción de la ansiedad preoperatoria, así como también a que solo el 25 % de las inducciones anestésicas fueron con sevoflurano el gas que más favorece la aparición de ED; sin embargo, en este estudio cuestionan la escala y afirman que esta puede ser todavía subjetiva, además que la puntuación mayor de 10 pts como indicativa de agitación es controversial, ya que si un niño que es plenamente consciente de su entorno (Puntuación 0) y obedece ordenes (Puntuación 0) puede estar extremadamente inquieto (puntuación de 4) ó inconsolable (4 puntos) y deliberadamente se niegan a hacer contacto visual con el cuidador (puntuación 4) ya que es simplemente "una rabieta", este niño anotaría 12 pts en la escala de PAED, pero en realidad, no se encuentra agitado (27). Samira A y col presentan un estudio en el que comparan la escalas de PAED, Watcha y Cravero para evaluar la ED en 117 niños menores de 18 años que se someten a anestesia general, observaron que la incidencia de agitación disminuye con la observación de un anestesiólogo experto en agitación postanestésica, quien es capaz de valorar el delirium separado de la agitación por otras causas como dolor, ansiedad, separación de

los padres; sin embargo, las tres escalas a pesar de sus limitaciones se correlacionan y todas tienen algunas ventajas y desventajas una sobre la otra. La escala de Watcha en su forma actual tiene la mayor sensibilidad y especificidad global, el empleo de la escala PAED con una puntuación mayor de 12 pts, parece proporcionar una mayor sensibilidad con sólo una pequeña caída en la especificidad, que cuando se utiliza una puntuación de 10 pts. La escala PAED es actualmente la más utilizada para evaluación de la ED y aparece principalmente como una herramienta de investigación útil. La Watcha escala parece ser una herramienta práctica para el uso y evaluar la ED en la UCPA (28).

En lo que respecta a nuestro estudio la escala de Pediatric Anesthesia emergence Delirium (PAED) y Vancouver Sedative Recovery Scale (VSRS) fueron empleadas por residentes de anestesiología, quienes no tenían conocimientos de las escalas, ni de la investigación que se estaba realizando, ¿podría ser esta una razón que explique los resultados obtenidos?. O tal vez, factores idiosincráticos, ansiedad o estrés preoperatorio, la falta de compañía de los padres al momento de la entrada a quirófano de cada paciente, la forma como se utilizó la Dexmedetomidina, solo los 10 min luego de la inducción. Es probable que la prolongación del tiempo quirúrgico estadísticamente significativa en el grupo Dexmedetomidina (27%) hizo que la vida media del fármaco pasara y por lo tanto la efectividad del mismo se perdiera en el momento de la recuperación postanestésica; pensamos que estas razones determinarán los resultados obtenidos.

Nosotros como autores de esta investigación estamos de acuerdo, que la escala de PAED pudiera calificar un estado de agitación por encima de los 12 pts debido a que si nos encontramos con un niño que por ejemplo se encuentra aun sedado, no hace contacto visual (4 pts), no responde a ordenes (4 pts), no está consciente de su entorno (4 pts), no está agitado, ni inconsolable (0 y 0 pts) su puntuación total sería 12 pts, y no está agitado en realidad.

Por otra parte, en lo que respecta al desarrollo del sistema nervioso en el humano Mansouri J y col en su estudio analizan la distribución de los receptores α_2 en el cerebro del feto e infante en un periodo crítico en el desarrollo del sistema autónomo y control respiratorio del humano, mostrando que existe una disminución sustancial entre el 75 – 85% de la unión de los receptores α_2 entre el feto y el infante (29). ¿Es posible que los receptores α_2 presente cambios en su

unión o inmadurez del sistema nerviosos en la población pediátrica que impida la actuación de la Dexmedetomidina?

CONCLUSIONES

Este estudio muestra una incidencia alta de agitación anestésica tanto en el grupo placebo como en el de Dexmedetomidina siendo este último grupo, según la escala de agitación empleada (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium: PAED) el que reportó puntuaciones mas altas y estadísticamente significativas en todos los momentos evaluados durante la recuperación anestésica.

A partir de los resultados obtenidos en esta investigación no se logra determinar la eficacia de la Dexmedetomidina para prevenir la agitación postanestésica a una dosis de 0,5 µg/kg VEV en infusión continua durante 10 min posterior a la inducción inhalatoria y mantenimiento con sevoflurano. Igualmente el empleo de la dexmedetomidina no produjo cambios hemodinámicos significativos en los pacientes pediátricos.

RECOMENDACIONES

Proponemos la realización un estudio en el que comparen el empleo de la Dexmedetomidina a diferentes dosis y de distintas formas de administración (dosis única y/o infusión continua).

Igualmente Que las evaluaciones de la agitación sean con observadores anesthesiólogos pediatras expertos en el conocimiento de la agitación y de las escalas que la evalúan. Incluso que se tenga la oportunidad de filmar el momento de la recuperación y evaluar luego las escalas con diferentes observadores expertos o no, para demostrar la utilidad de la escala de Pediatric Anesthesia emergence Delirium (PAED), y el empleo de la misma sin que se modifiquen los resultados según el observador.

REFERENCIAS

1. Scott G, Gold. Emergence Delirium: a re-emerging interest. *Seminars in Anesthesia, Preoperative Medicine and Pain*. 2006; 25 (3):100 - 104
2. Cohen T, Finkel J, Hannallah R, Hummer K, Patel K. The Effect of Fentanyl on the Emergence Characteristics After Desflurane or Sevoflurane Anesthesia in Children. *Anesth Analg*. 2002; 94:1178–81
3. Hung W, Chen C, Liou C, Tsai W, The effects of low-dose fentanyl on emergence agitation and quality of life in patients with moderate developmental disabilities. *J Anesth* (2005) 17, 494–498
4. Aono J, Ueda W, Mamiya K. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anaesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997; 87:1298-1300
5. Dalens B, Pinard A, MD, Le'tourneau D, Albert N, MD, Truchon R. Prevention of Emergence Agitation After Sevoflurane Anesthesia for Pediatric Cerebral Magnetic Resonance Imaging by Small Doses of Ketamine or Nalbuphine Administered Just Before Discontinuing Anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:1056–61
6. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi R, Md†, Burke C, Tait A. Pediatric Anesthesia. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. 2006; 16: 554–559
7. Nakayama S, Furukawa H, Yanai H. Propofol reduces the incidence of emergence agitation in preschoolaged children as well as in school-aged children: a comparison with sevoflurane. *J Anesth*. 2007; 21:19–23
8. Aouad M, Yazbeck-Karam V, Nasr V, El-Khatib M, Kanazi G, Bleik,J. *Anesthesiology*. A Single Dose of Propofol at the End of Surgery for the Prevention of Emergence Agitation in Children Undergoing Strabismus Surgery during Sevoflurane Anesthesia. 2007; 107:733–8

9. Ibacache M, Muñoz H, Brandes V, Morales A. Single-Dose Dexmedetomidine Reduces Agitation After Sevoflurane Anesthesia in Children *Anesth Analg* 2004;98:60 –3
10. Hanafy M, El-Zahaby H, Swellam A, The Effect of Dexmedetomidine on the Emergence Agitation Associated with Desflurane Anaesthesia in Children. *Eg J Anaesth* 2004; 20:135-140
11. Shukry M, Clyde M, Kalarickal P, Ramadhyani U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia?. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 1098–1104
12. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors Z, Esmoğlu A. Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 762–766
13. Isik B, Arslan, Tunga A, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery *Pediatric Anesthesia* 2006 16: 748–753
14. Vlajkovic G, Sindjelic R. Emergence Delirium in Children: Many Questions, Few Answers. *Anesth Analg* 2007;104:84 –91
15. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100:1138–45
16. Lerman J, Davis P, Welborn L. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery: A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1996; 84:1332-1340.
17. Eckenhoff J, Kneale D, Dripps R. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology* 1961; 22:667–73.

18. Martini D. Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:395– 8.
19. Tobias J. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology *Pediatr Crit Care Med* 2007.(8) 2:115 – 131
20. Hammer G, Drover D, Hong C, Jackson E, Williams G, Ramamoorthy C, Van Hare G, Niksch A, Dubin A. The Effects of Dexmedetomidine on Cardiac Electrophysiology in Children. 2008 International Anesthesia Research Society (106) 1: 79 – 83
21. Macnab A, Levine M, Glick N, Phillips N, Susak L, Elliott M. The Vancouver sedative recovery scale for children: validation and reliability of scoring based on videotaped instruction *Can J Anaesth* 1994; (41) 10: 913-8
22. Fleisher, L. Evaluación preoperatoria En: Barash P, Cullen B, Stoelting R dir. *Anestesia Clínica. Tercera Edición.* Mexico: McGraw – Hill Interamericana; 1999. p. 523 – 542.
23. Kraft, M. Evaluación preanestésica del paciente. En: Hurford W, Bailin M dir. *Massachusetts General Hospital Anestesia. Sexta edición.* Madrid: Marban; 2005. p. 3- 13
24. Shukry M, Cain J. Dexmedetomidine Prevents and Treats Agitation, Delirium, and Withdrawal. *J Inter Traumacare* 2007; (17) 1: 24 - 26
25. Potts A, Warman G, Anderson B. Dexmedetomidine Disposition in Children: A Population Analysis. *Pediatric Anesthesia* 2008 (18): 722–730
26. Mayer J, Boldt, J. Desflurane Anesthesia After Sevoflurane Inhaled Induction Reduces Severity of Emergence Agitation in Children Undergoing Minor Ear-Nose Throat Surgery Compared with Sevoflurane Induction and Maintenance. *Anesth Analg* 2006; 102:400 – 4

27. Bong C, Agnes S, Evaluation of emergence delirium in Asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 593–600
28. Bajwa S, Costi D. A Comparison of Emergence Delirium Scales Following General Anesthesia in Children. *Paediatr Anaesth.* 2010, (8) 20:704-11
29. Mansouri J, Panigrahy A. Distribution of α_2 -Adrenergic Receptor Binding in the Developing Human Brain Stem. *Pediatric and Developmental Pathology* 2001, 4: 222–236.

ANEXOS

Anexo “A”

INFORMACION Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de Información del Paciente

El estudio evalúa la eficacia de la dexmedetomidina que es un medicamento que proporciona muchos beneficios, entre ellos prevenir o disminuir la agitación, que se puede presentar después de una anestesia general con sevoflurano un gas anestésico que frecuentemente se utiliza en niños.

Para la realización de este estudio nosotros seleccionaremos todos los pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 3 y 10 años, sanos, sometidos a cirugías electivas abdominales y genitales tipo: hernioplastias, criptorquidea, orquidectomias, fimosis, bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurano en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, para determinar el nivel de agitación, sedación, requerimientos anestésicos y efectos secundarios.

La dexmedetomidina (medicamento de nuestro estudio), es utilizado en adultos y recientemente en niños, tiene propiedades para disminuir la ansiedad, aliviar el dolor, prevenir escalofríos y agitación después de la anestesia. Igualmente se le describen efectos secundarios como: disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial, frecuencia respiratoria y mucha sedación, los cuales, pueden ser resueltos con la administración de suero y medicamentos que aumentan la frecuencia cardíaca y tensión arterial.

Para realizar este trabajo de investigación el equipo estará integrado por especialistas y residentes de cirugía pediátrica y anestesiología.

Si usted no quisiera a participar en este estudio no tendría los beneficios de proporcionar una mejor recuperación de la anestesia, disminuyendo la aparición de la agitación que puede presentarse después de ésta, en los niños.

Si el representante legal del paciente tiene dudas o preguntas en relación al trabajo de investigación debe comunicarse con:

Adriana Dib teléfono: 0416 – 3422866

Jorge Pernia teléfono: 0414 – 0494630

Comisión Hospitalaria de Ética del Hospital “Dr. Domingo Luciani” (Secretaría
Teléfonos: 0212 – 2573230, extensión 3741)

República Bolivariana de Venezuela
Instituto Venezolano de los Seguros Sociales
Hospital Dr. Domingo Luciani
Servicio de Anestesiología, Piso 1
Caracas, Venezuela

Formato de Consentimiento Informado Para Representantes Legales de
Pacientes Pediátricos. Abril 2008

Dexmedetomidina Para Prevenir La Agitación En Niños Después De Anestesia
General Inhalatoria Con Sevoflurano

Exposición de Motivos:

El presente instrumento esta diseñado con la finalidad de brindarles a *Ustedes, tanto Pacientes como Familiares* la información necesaria sobre el procedimiento anestésico que se les plantea, explicándole (s) de manera clara las características del procedimiento quirúrgico, englobando ventajas y beneficios así como las complicaciones que se pueden presentar, de esta forma, Usted (es) tomará (n,) una decisión informada necesaria para la adecuada relación medico-paciente. También con este consentimiento se determinará de manera precisa, si Ud (representante legal del paciente pediátrico) acepta el procedimiento dejándolo asentado por escrito, habiendo tomado en consideración todas las opciones planteadas. Es posible que en este formulario encuentre palabras que no comprenda, solicítele al médico del estudio o al personal correspondiente que le explique toda palabra o información que no entienda por completo. Antes de dar su consentimiento, lea este formulario y haga todas las preguntas que necesite.

De la anestesia y sus posibles complicaciones:

La agitación postanestésica es una complicación que ocurre en niños y adultos en el postoperatorio inmediato, en el que, el paciente esta despierto, experimenta alteraciones en la orientación y estado mental desde confusión, letargia hasta comportamiento violento y nocivo. Ocurre frecuente en anestesis inhalatorias con sevoflurano (gas anestésico) muy utilizado en pacientes pediátricos.

Para evitar o disminuir la aparición de la agitación postanestésica se ha descrito el uso de la dexmedetomidina (medicamento de nuestro estudio), un fármaco empleado en adultos y recientemente en niños, que tiene propiedades sedantes, ansiolíticas, analgésicas, para prevención de escalofríos postoperatorios y agitación postanestésica. Igualmente se le describen efectos secundarios como: bradicardia, hipotensión, Bradipnea (disminución de la frecuencia respiratoria) y excesiva sedación.

Para la realización de este estudio nosotros seleccionaremos todos los pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 3 y 10 años, sanos, sometidos a cirugías electivas abdominales y genitales tipo: hernioplastias, criptorquidea, orquidectomias, fimosis, bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurane en el Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani".

Para realizar este trabajo de investigación el equipo estará integrado por especialistas y residentes de cirugía pediátrica y anestesiología.

Si usted no quisiera a participar en este estudio no tendría los beneficios de proporcionar una mejor recuperación de la anestesia, disminuyendo la aparición de la agitación que puede presentarse después de ésta, en los niños.

Si el representante legal del paciente tiene dudas o preguntas en relación al trabajo de investigación debe comunicarse con:

Adriana Dib teléfono: 0416 – 3422866

Jorge Pernia teléfono: 0414 – 0494630

Comisión Hospitalaria de Ética del Hospital "Dr. Domingo Luciani" (Secretaría Teléfonos: 0212 – 2573230, extensión 3741)

¿Comprende lo planteado?

1. ¿Usted entendió la información dada de manera escrita y/o hablada en este consentimiento?

Si _____ ó No _____

2. ¿Conoce usted las opciones terapéuticas para su patología?

Si _____ ó No _____

3. ¿Se siente capacitado y apto para tomar una decisión informada?

Si _____ ó No _____

4. ¿Conoce las complicaciones de la anestesia y el fármaco empleados?

Si _____ ó No _____

5. ¿Están satisfechas sus dudas?

Si _____ ó No _____

Consentimiento:

Se me ha dado una oportunidad de conocer los procedimientos planteados de hacer preguntas acerca de este estudio, de la anestesia y fármaco empleados, los riesgos y complicaciones del mismo; yo como representante (es) legal (es) del paciente pediátrico tenemos suficiente información para dar este consentimiento informado. Yo y/o Nosotros certificamos que de esta forma se han explicado completamente lo planteado, Yo y/o nosotros entendemos su contenido y entendiendo que cada esfuerzo será hecho para proporcionar un resultado positivo y comprendiendo que existen complicaciones posibles inherentes al acto anestésico las cuales pueden suceder, por lo cual asumiendo mi corresponsabilidad con las posibles consecuencias firmo mi consentimiento informado.

Realizado _____ en
_____ el

____ Representante Legal del paciente
pediátrico _____

Fecha: _____

Hora: _____

Anexo "C"

Escala PAED (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium):

1. El niño hace contacto visual con su cuidador
2. Obedece a ordenes
3. El niño esta consciente de su entorno
4. El niño está agitado e inquieto
5. El niño esta inconsolable

	0	1	2	3	4
1,2, 3	extremadamente	Muchísimo	Mas o menos	Un poco	No del todo
4, 5	No del todo	Un poco	Mas o menos	Muchísimo	Extremadamente

Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100:1138–45

Anexo “D”

**Escala VSRS (The Vancouver Sedative Recovery Scale) Escala de
recuperación de la Sedación de Vancouver**

A	Respuesta	Puntaje
	Despierto/ Alerta	4
	Despierto/lento	3
	Dormido/ fácil de despertar	2
	Dormido/ difícil de despertar	1
	Dormido/incapaz de despertar	0
B	(i) respuesta apropiada según edad	2
	(ii) Respuesta retrasada a un estímulo	1
	(iii) Respuesta ausente a un estímulo	0
C	(i) expresión facial alerta	1
	(ii) Inexpresivo	0
D	(i) Ojos vivos	1
	(ii) Ojos apagados, inexpresivos	0
E	(i) Te mira a ti	1
	(ii) Mira alrededor	0
F	(i) Cómodo	1
	(ii) Incomodo	0
G	(i) Reconoce estímulos	1
	(ii) Esta limitado o no reconoce	0

	los estímulos	
H	(i) apertura espontáneos de los ojos	1
	(ii) Poco o no espontaneo apertura de los ojos	0
I	(i) Actividad central variada y espontánea	4
	(ii) Actividad periférica variada y espontánea	3
	(iii) Actividad central en respuesta a un estímulo	2
	(iv) Actividad periférica en respuesta a un estímulo	1
	(v) No hay movimiento	0
J	(i) Ausencia de temblor o ataxia	2
	(ii) Menor temblor o ataxia	1
	(iii) Mayor temblor o ataxia	0
K	(i) Movimientos espontáneos coordinados	2
	(ii) Movimientos débiles y vulgares espontáneos	1
	(iii) No hay	0

	movimientos espontáneos	
L	(i) Muestra destreza manual apropiada su edad	2
	(ii) Movimientos torpes inoportunos de las manos	1
	(iii) No hay movimientos finos de las manos	0

Máximo puntaje: 22 Muy despierto

Mínimo puntaje: 0 Incapaz de despertar

Fuente: Macnab A, Levine M, Glick N, Phillips N, Susak L, Elliott M. The Vancouver sedative recovery scale for children: validation and reliability of scoring based on videotaped instruction Can J Anaesth 1994; (41) 10: 913-8

**Cuadro 1: Distribución de pacientes según género y grupo de estudio
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general
inhalatoria con sevoflurano**

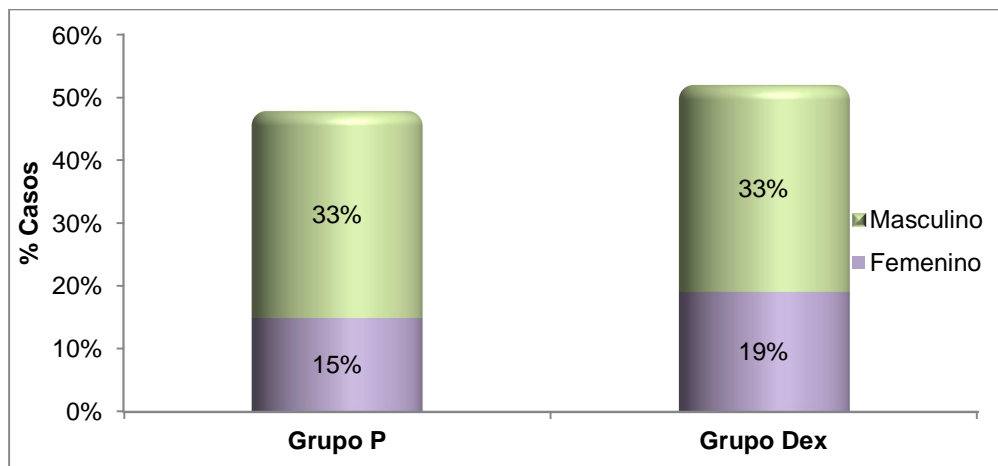
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"

Enero - - Junio 2009

Género	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
Femenino	11 (15%)	14 (19%)	25 (34%)
Masculino	24 (33%)	24 (33%)	48 (66%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos, p-valor=0,626

Gráfico 1: Distribución de pacientes según género y grupo de estudio



Fuente: Cuadro 1

**Cuadro 2: Distribución de pacientes según edad y grupo de estudio
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños postanestesia general
inhalatoria con sevoflurano**

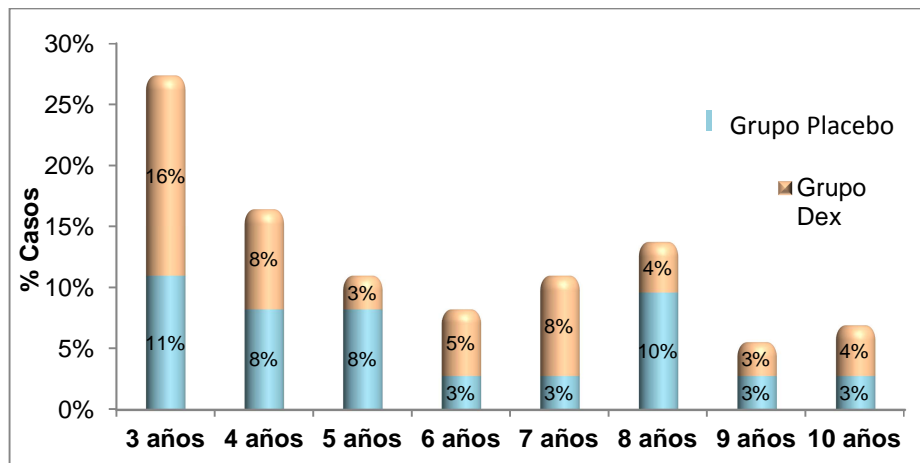
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"

Enero - - Junio 2009

Edad (años)	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
3	8 (11%)	12 (16%)	20 (27%)
4	6 (8%)	6 (8%)	12 (16%)
5	6 (8%)	2 (3%)	8 (11%)
6	2 (3%)	4 (5%)	6 (8%)
7	2 (3%)	6 (8%)	8 (11%)
8	7 (10%)	3 (4%)	10 (14%)
9	2 (3%)	2 (3%)	4 (5%)
10	2 (3%)	3 (4%)	5 (7%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos, p-valor=0,602

Gráfico 2: Distribución de pacientes según edad y grupo de estudio



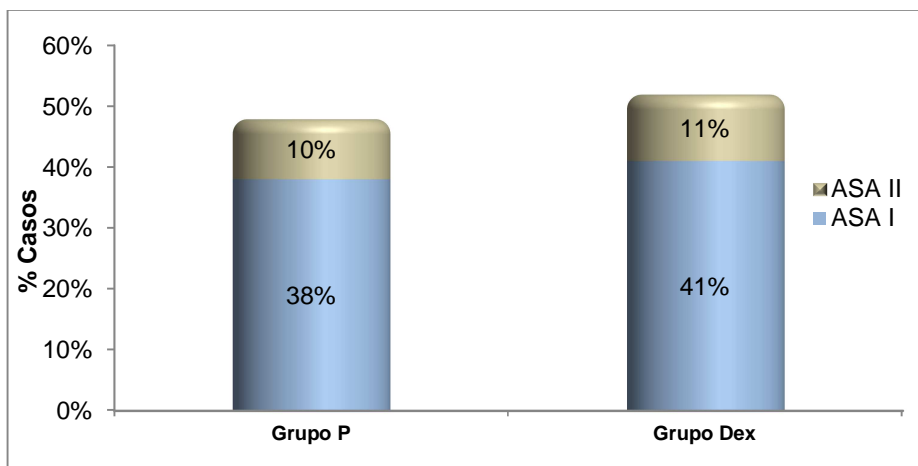
Fuente: Cuadro 2

Cuadro 3: Distribución de pacientes según Clasificación ASA y grupo de estudio Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano
Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”
Enero - - Junio 2009

ASA	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
ASA I	28 (38%)	30 (41%)	58 (79,5%)
ASA II	7 (10%)	8 (11%)	15 (20,5%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos, p-valor=0,626

Gráfico 3: Distribución de pacientes según Clasificación ASA y grupo de estudio



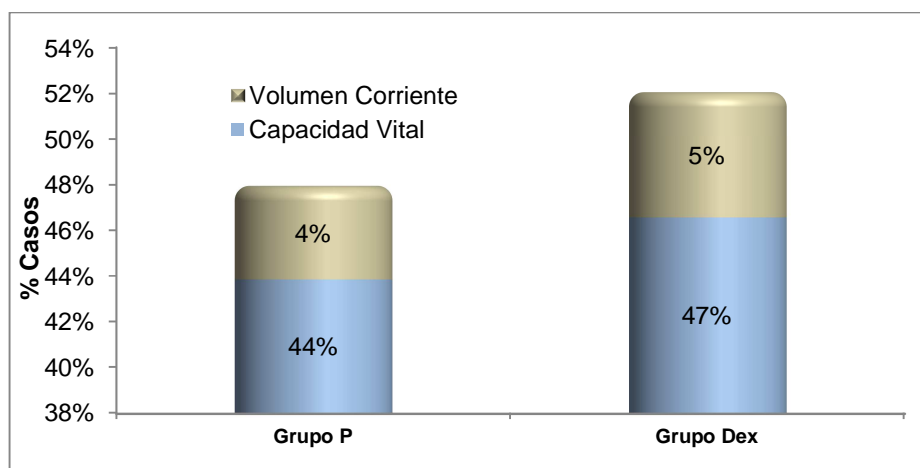
Fuente: Cuadro 3

Cuadro 4: Distribución de pacientes según tipo de inducción inhalatoria y grupo de estudio Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” Enero - - Junio 2009

Tipo	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
Capacidad Vital	32 (44%)	34 (47%)	66 (90,5%)
Volumen Corriente	3 (4%)	4 (5%)	7 (9,5%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos, p-valor=0,777

Gráfico 4: Distribución de pacientes según Tipo Inducción y grupo de estudio



Fuente: Cuadro 4

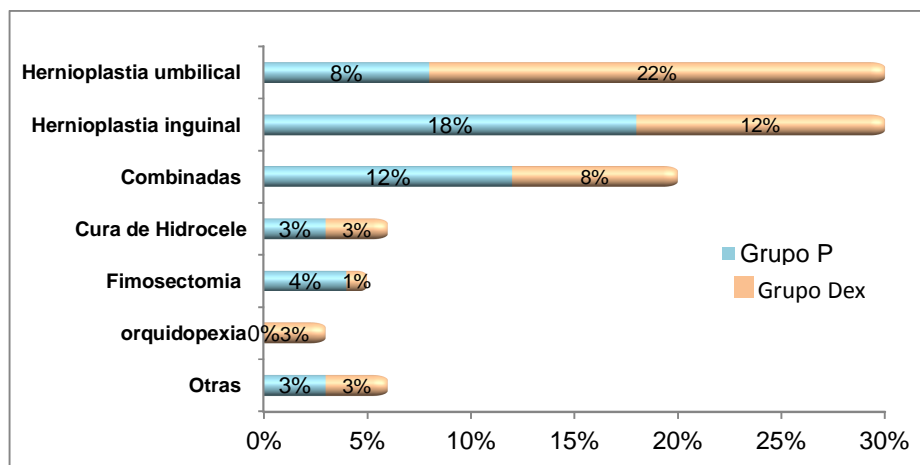
**Cuadro 5: Distribución de pacientes según tipo cirugía y grupo de estudio
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general
inhalatoria con sevoflurano. Hospital General del Este “Dr. Domingo
Luciani”**

Enero - - Junio 2009

Tipo Cirugía	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
Hernioplastia umbilical	6 (8%)	16 (22%)	22 (30%)
Hernioplastia inguinal	13 (18%)	9 (12%)	22 (30%)
Combinadas	9 (12%)	6 (8%)	15 (21%)
Cura de Hidrocele	2 (3%)	2 (3%)	4 (5%)
Fimosectomia	3 (4%)	1 (1%)	4 (5%)
orquidopexia	(0%)	2 (3%)	2 (3%)
Otras	2 (3%)	2 (3%)	4 (5%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 5: Distribución de pacientes según tipo cirugía y grupo de estudio



Fuente: Cuadro 5

**Cuadro 6: Comparación por grupos de estudio según tiempo quirúrgico
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general
inhalatoria con sevoflurano**

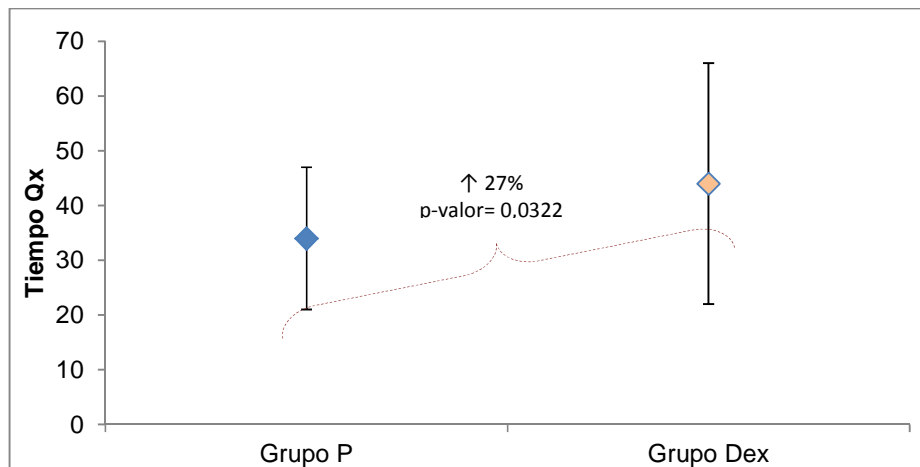
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"

Enero - - Junio 2009

	Tiempo Qx $\bar{X} \pm S$	Dif. %	P-valor
Grupo P	34 ± 13		
Grupo Dex	44 ± 22	27%	0,0322

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 6: Comparación por grupos de estudio según tiempo quirúrgico



Fuente: Cuadro 6

Cuadro 7: Distribución de pacientes según administración de Fentanil (Mantenimiento) y grupo de estudio Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano

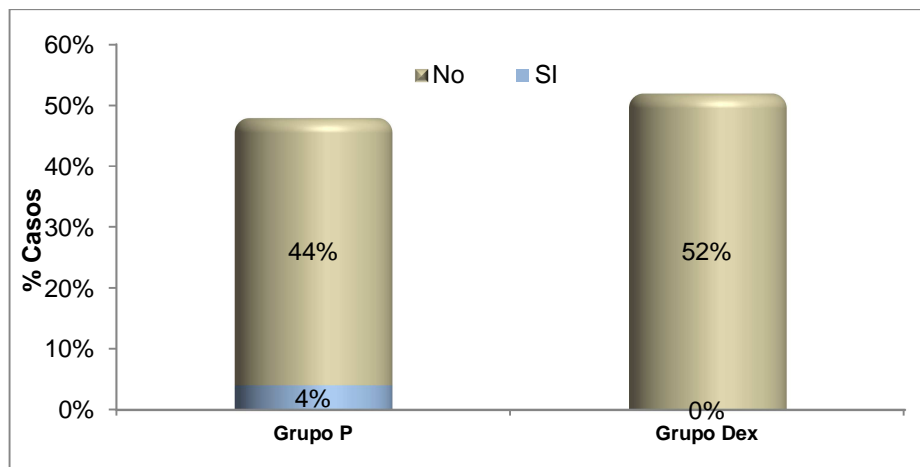
Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”

Enero - - Junio 2009

Fentanil	Grupos de estudio		Total Casos
	Grupo P	Grupo Dex	
Si	3 (4%)	0 (0%)	3 (4%)
No	32 (44%)	38 (52%)	70 (96%)
Total Casos	35 (48%)	38 (52%)	73 (100%)

Fuente: Tabla general de datos, p-valor=0,210

Gráfico 7: Distribución de pacientes según administración de Fentanil (Mantenimiento) y grupo de estudio



Fuente: Cuadro 7

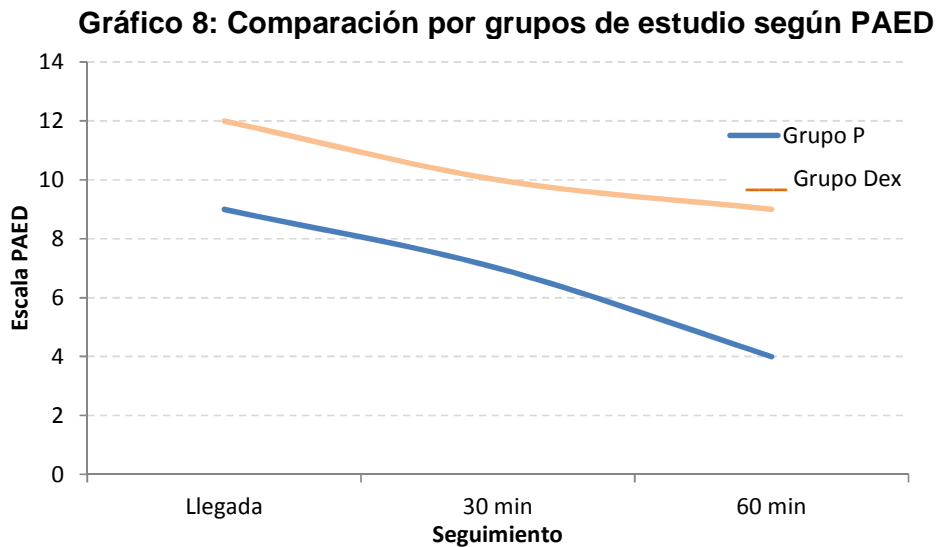
Cuadro 8: Comparación por grupos de estudio según la escala de agitación Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” Enero - - Junio 2009

	PAED (Llegada) $\bar{X} \pm S$	PAED (30 min) $\bar{X} \pm S$	PAED (60 min) $\bar{X} \pm S$	P-valor
Grupo P	9 ± 3	7 ± 4	4 ± 5	0,0000**
Grupo Dex	12 ± 4	10 ± 5	9 ± 6	0,0000**
P-valor	0,0101*	0,0074*	0,0101*	

Fuente: Tabla general de datos,

*Estadísticamente significativo 95% confianza, diferencia de medias

** ANOVA , 95% confianza



Fuente: Cuadro 8

Cuadro 9: Comparación por grupos de estudio según Vancouver Sedative Recovery Scale (VSRS) Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano

Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”

Enero - - Junio 2009

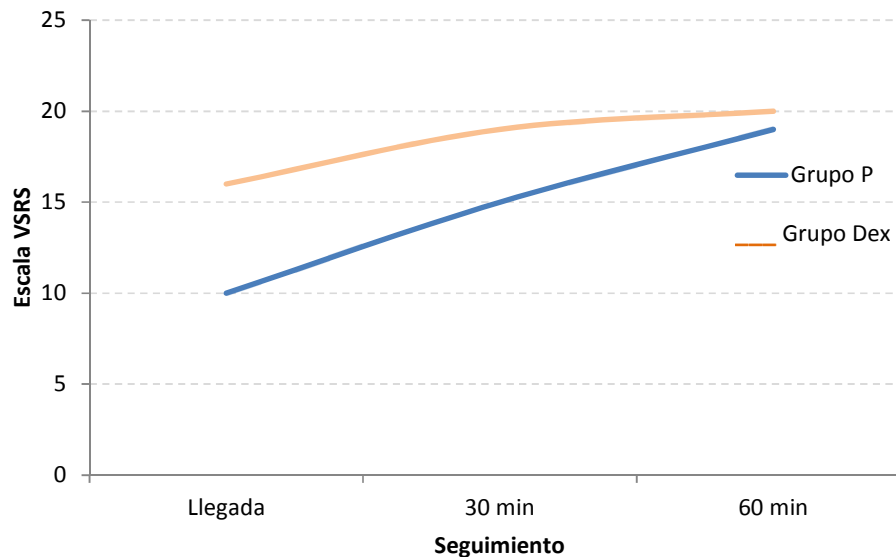
	VSRS (Llegada) $\bar{X} \pm S$	VSRS (30 min) $\bar{X} \pm S$	VSRS (60 min) $\bar{X} \pm S$	P-valor
Grupo P	10 ± 5	15 ± 9	19 ± 4	0,0000**
Grupo Dex	16 ± 3	19 ± 3	20 ± 2	0,0001**
P-valor	0,0000*	0,0000*	0,0000*	

Fuente: Tabla general de datos.

*Estadísticamente significativo 95% confianza, diferencia de medias

** ANOVA , 95% confianza

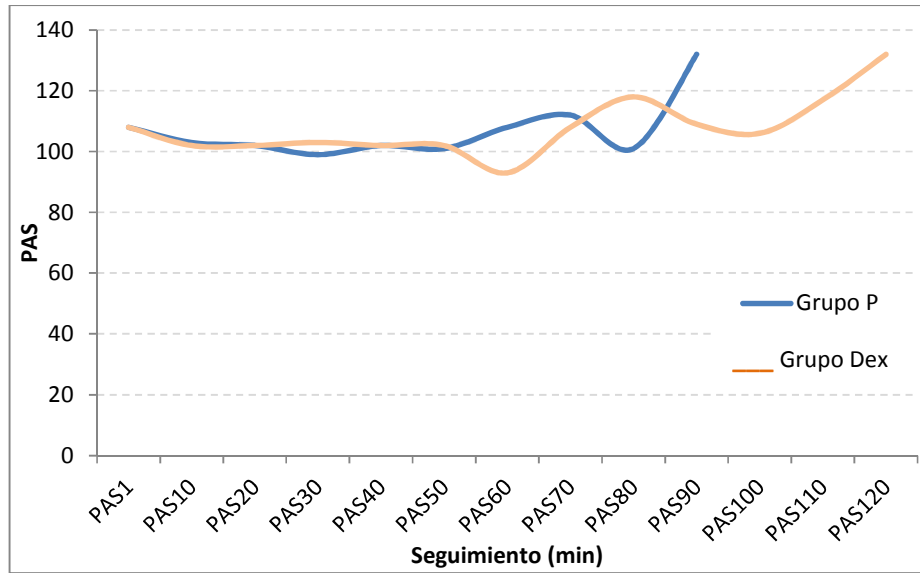
Gráfico 9: Comparación por grupos de estudio según VSRS



Fuente: Cuadro 9

Gráfico 10: Comparación por grupos de estudio según seguimiento de Presión Arterial Sistólica (PAS) intraoperatoria Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”

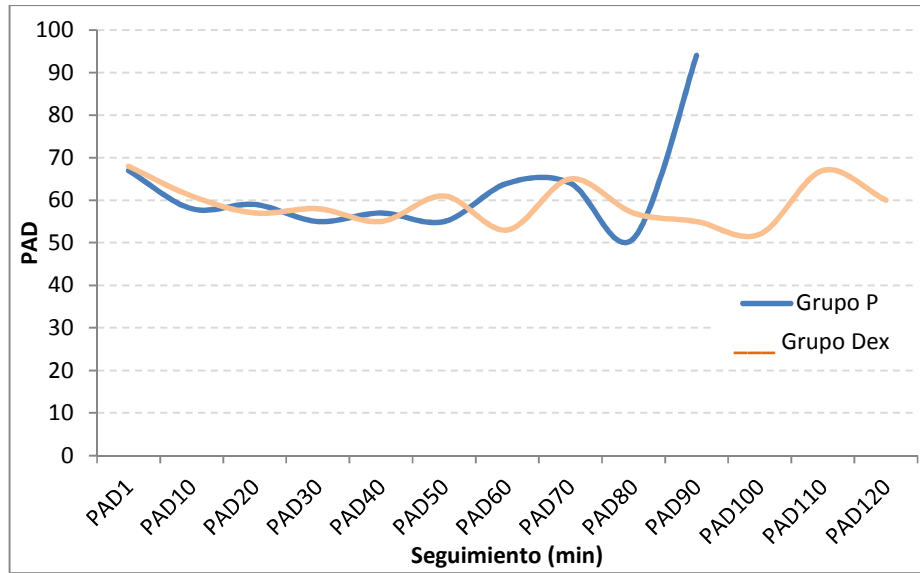
Enero - - Junio 2009



Fuente: Tabla General de Datos

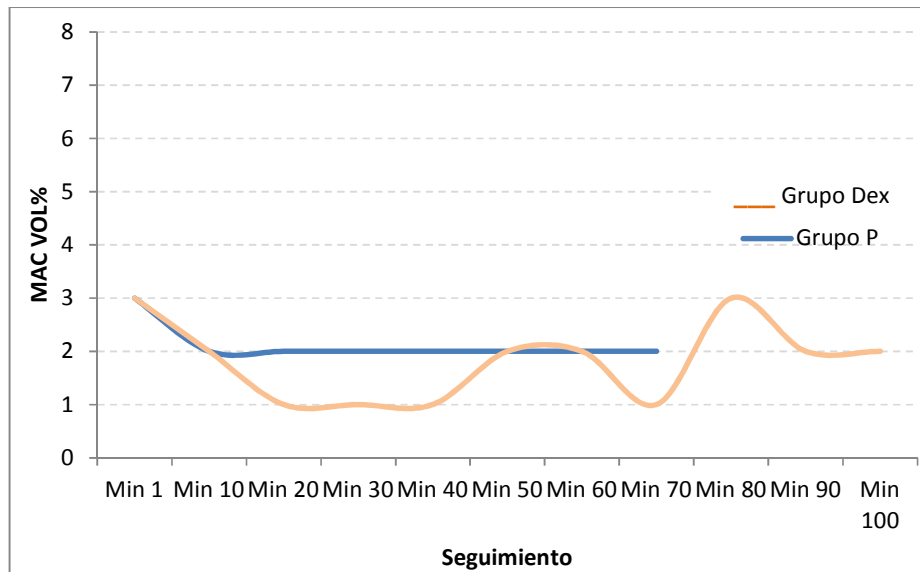
Gráfico 11: Comparación por grupos de estudio según seguimiento de Presión Arterial Diastólica (PAD) intraoperatoria Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”

Enero - - Junio 2009



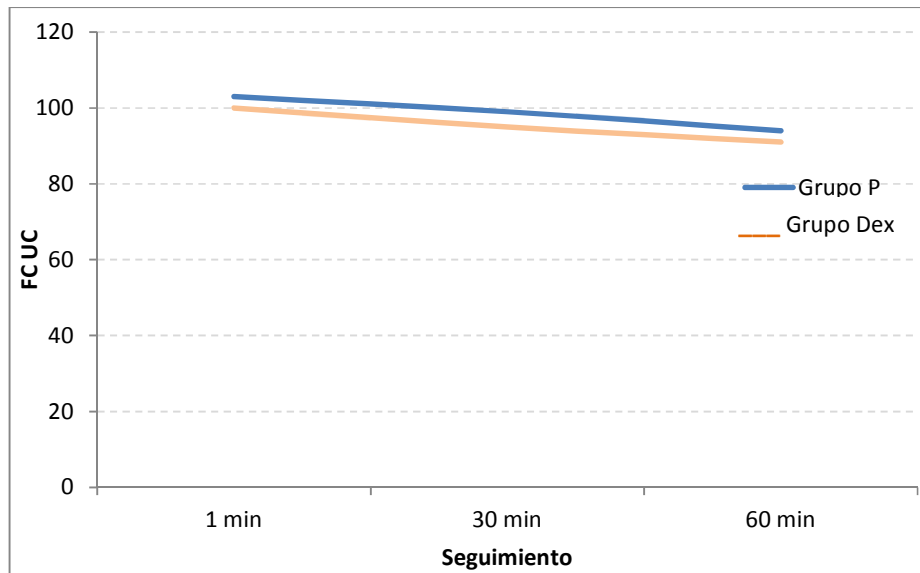
Fuente: Tabla General de Datos

Gráfico 12: Comparación por grupos de estudio según seguimiento de MAC% intraoperatorio Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” Enero - - Junio 2009



Fuente: Tabla General de Datos

Gráfico 13: Comparación por grupos de estudio según Frecuencia Cardiaca en Ucpa Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general inhalatoria con sevoflurano Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” Enero - - Junio 2009

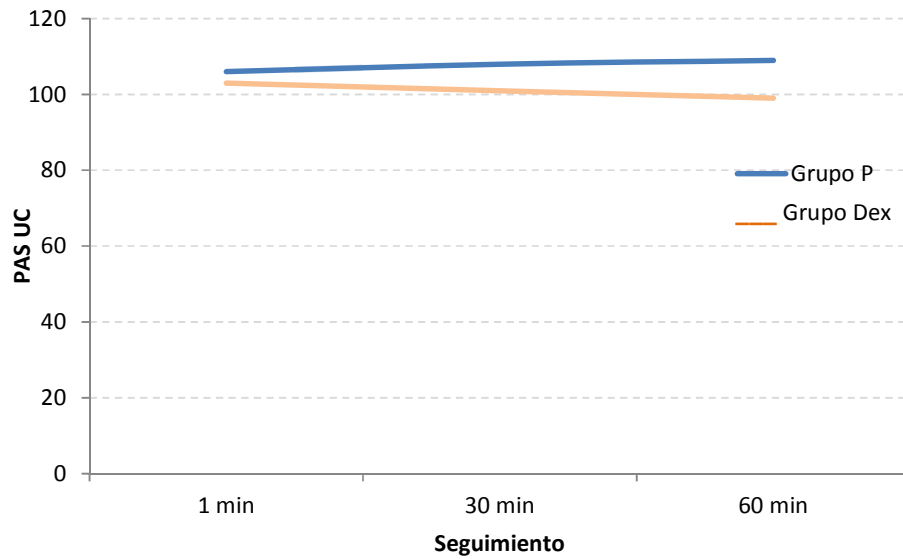


Fuente: Tabla General de Datos

**Grafico 14: Comparación por grupos de estudio según PAS en Ucpa
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general
inhalatoria con sevoflurano**

Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"

Enero - - Junio 2009

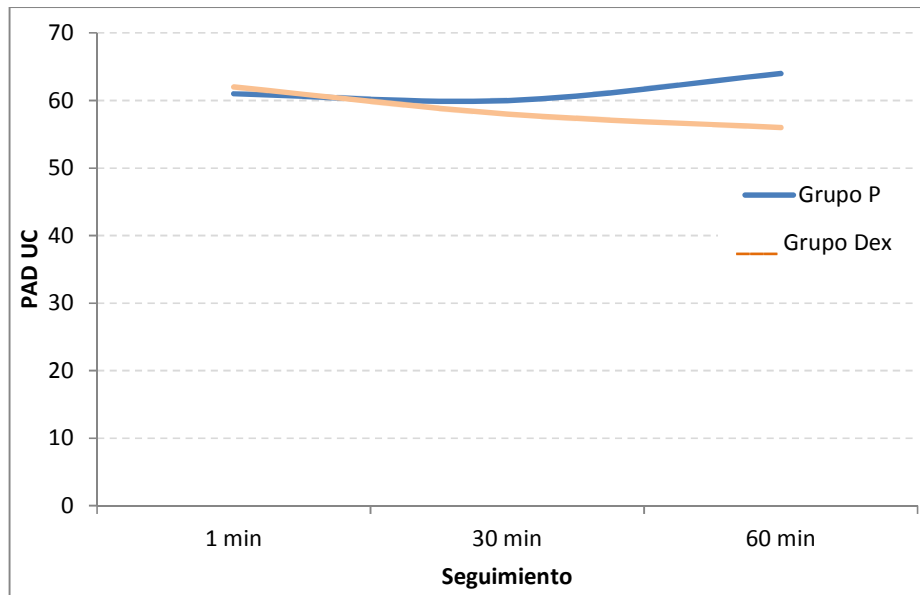


Fuente: Tabla General de Datos

**Gráfico 15: Comparación por grupos de estudio según PAD en la Ucpa
Dexmedetomidina para prevenir la agitación en niños post anestesia general
inhalatoria con sevoflurano**

Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"

Enero - - Junio 2009



Fuente: Tabla General de Datos