

# Dexmedetomidina Subcutánea para Disminuir los Requerimientos de Halogenado y Narcótico en Anestesia General Balanceada para Cirugía de Mastectomía

GUTIÉRREZ-VEGA A<sup>1</sup>, GRANDEÑO-VEGA A<sup>2</sup>, VILLAREAL-CAREAGA J<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si en pacientes sometidos a mastectomía la administración de dexmedetomidina vía subcutánea disminuye los requerimientos de sevoflurane y fentanil durante el periodo transanestésico comparado con placebo. **Material y Métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado a 56 pacientes entre los 25 y 70 años de edad, ASA II, programados para mastectomía bajo anestesia general balanceada, de marzo de 2009 a febrero de 2010 en el Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum". Se registró el grado de sedación, se midió la concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurane, los parámetros hemodinámicos y el consumo de fentanil. Se realizó un análisis de varianza para un modelo de medidas repetidas con dos factores; el factor Grupo con dos niveles y el factor Tiempo (con niveles 0, 30, 60 y 90 minutos). **Resultados:** la edad promedio fue de  $46.0 \pm 10.3$  años. El consumo de fentanil en el grupo dexmedetomidina fue de  $2.15 \pm .22$  mcg/kg/hr ( $p=.000$ ) menor que la media de  $3.10 \pm .41$  mcg/kg/hr del grupo placebo. El consumo de sevoflurane en el grupo placebo fue de  $3.23 \pm 14$  vol%, y en el grupo dexmedetomidina  $2.29 \pm .19$  vol%. ( $p=.000$ ) **Conclusiones.** En este estudio concluimos que en el grupo tratado con dexmedetomidina, se disminuyen los requerimientos de sevoflurane y fentanil en pacientes con estado físico ASA II, que son sometidos a anestesia general balanceada para cirugía de mastectomía.

**Palabras clave:** Mastectomía, dexmedetomidina, fentanil, sevoflurane, CAM.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether patients undergoing a mastectomy if the administration of subcutaneous dexmedetomidine decreases sevoflurane and fentanyl requirements during transanesthesia compared with placebo. **Methods:** We conducted a controlled clinical trial with 56 patients between 25 and 70 years old, ASA II, scheduled for mastectomy under general anesthesia from March 2009 to February 2010 in the General Hospital of Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum". It records the degree of sedation, I measure the MAC sevoflurane, hemodynamic parameters and consumption of fentanyl. An analysis of variance for repeated measures model with two factors, the factor Group with two levels and the time factor (levels 0, 30.60 and 90 minutes). **Results:** Mean age was  $46.0 \pm 10.3$  years. The consumption of fentanyl in the dexmedetomidine group was  $2.15 \pm 0.22$  mcg / kg / hr. ( $P = .000$ ) less

<sup>1</sup>Médico Residente de 3er año de la especialidad de Anestesiología, <sup>2</sup>Médico Anestesiólogo y Profesor Titular del Curso de Anestesiología, <sup>3</sup>Médico Neurólogo y Asesor Metodológico del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum".

Enviar Correspondencia, observaciones y sugerencias al Dr. Abel Bruno Gutiérrez Vega al Departamento de Anestesiología del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" Aldama esquina con Nayarit, sin número, colonia Rosales, Culiacán, Sinaloa, México. Teléfono (667) 169820 ext. 174; correo electrónico abrunogv@hotmail.com

Artículo recibido el 15 de junio de 2009

Artículo aceptado para publicación el 28 de enero de 2010

Este artículo podrá ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y en [www.hgculiacan.com](http://www.hgculiacan.com).

than the mean of  $3.10 \pm 0.41$  mcg / kg / hr Placebo group. The consumption of sevoflurane in the placebo group was  $3.23 \pm 0.14$  vol% in the dexmedetomidine group and  $2.29 \pm 0.19$  vol%. (P = .000)  
**Conclusions.** In this study we conclude that in the group treated with dexmedetomidine, are reduced sevoflurane requirements and fentanyl in patients with ASA physical status II, who underwent general anesthesia for mastectomy surgery.

**Key words:** Mastectomy, dexmedetomidine, fentanyl, sevoflurane, CAM. (Minimum alveolar concentration)

## INTRODUCCIÓN

En nuestra práctica diaria, los pacientes que atendemos como anestesiólogos, requieren una serie de actuaciones, entre las que se encuentran la administración de fármacos coadyuvantes de los anestésicos para lograr una correcta medicación preanestésica y bienestar que proporcione de ser posible ansiolisis, estabilidad hemodinámica y analgésica.<sup>1</sup>

La dexmedetomidina es un compuesto derivado imidazólico, con una alta afinidad por los receptores alfa 2 beta-adrenérgicos, posee propiedades sedantes, hipnóticas, analgésicas, así como también ayuda a disminuir las necesidades de otros anestésicos, disminuye la liberación de catecolaminas.<sup>1,2,3,4</sup> Puede reducir la respuesta inflamatoria y la hiperalgesia resultado de la inflamación.<sup>5</sup>

Por otra parte el cáncer de mama es actualmente el cáncer más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres del mundo. El número de fallecimientos por esta causa se ha duplicado en 22 años, y afecta tanto a países industrializados como a lo menos desarrollados. El panorama epidemiológico de esta patología en la población mexicana se transformó en los últimos 50 años y el cáncer mamario ha pasado a ser un problema de salud pública.<sup>6</sup>

La mastectomía es el término médico para la remoción de uno o ambos senos de manera parcial o completa. La razón más común para llevar a cabo una mastectomía es el cáncer de mama. La decisión acerca del mejor tipo de cirugía para cada paciente es compleja. Ante un diagnóstico de cáncer de mama, se recomienda analizar tan detalladamente como sea necesario con el médico los aspectos más importantes para las circunstancias propias de cada paciente.

La mastectomía es una cirugía segura y la mayoría de las pacientes se recuperan bien, sin complicaciones. Sin embargo, como con cualquier cirugía hay riesgos.

Los riesgos de la anestesia general son problemas respiratorios y cardíacos potenciales, así como posibles reacciones a los medicamentos. Para una mujer, que a excepción de esto, esté en buenas condiciones de salud, el riesgo de una complicación grave debido a la anestesia general es realmente bajo.<sup>6</sup>

La mastectomía es una cirugía que implica un trauma quirúrgico importante, que se va a manifestar por cambios hemodinámicos relevantes ante el estímulo nociceptivo por

lo que requiere dosis en ocasiones considerables de narcóticos y halogenados durante la anestesia general.

En este presente estudio se toma la decisión de estudiar a los pacientes programados electivamente a cirugía de mastectomía, administrando de manera preanestésica, vía subcutánea una hora antes dexmedetomidina, comparado con placebo, pues la dexmedetomidina es un medicamento que literalmente produce sedación, ansiolisis y disminuye los requerimientos en el consumo de narcótico y halogenados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, no aleatorizado, ciego simple con 56 pacientes, todas mujeres entre los 25 y 70 años de edad, ASA II, programadas de manera electiva a cirugía de mastectomía bajo anestesia general balanceada, en el periodo comprendido de marzo de 2009 a febrero de 2010 en el Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum".

Los pacientes fueron captados a través de la consulta externa de anestesiología y se les informó debidamente y de forma clara en qué consistía el estudio y quienes aceptaron la técnica anestésica firmaron la hoja de consentimiento informado, se revisaron los laboratorios de rutina y se solicitaron los faltantes, se solicitó valoración por el servicio de medicina interna a los pacientes mayores de 45 años de edad o con alguna comorbilidad asociada.

## Preoperatorio

Los pacientes se internaron el día de cirugía e ingresaron por el área de cirugía ambulatoria, donde nuevamente fueron entrevistados y valorados por el servicio de anestesiología para descartar problemas agregados desde su valoración en la consulta externa y recordarles en qué consistía la técnica anestésica a utilizar para el procedimiento quirúrgico.

En esta área se les tomaron presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura, se canalizaron con punzocat número 16 o 18 con solución Hartmann o solución fisiológica para mantener vena permeable y vendaje de miembros inferiores.

Posteriormente los pacientes fueron enviados al área de espera quirúrgica. Aquí se seleccionaron los pacientes de acuerdo al criterio del anestesiólogo en turno sin llevar a

cabo un proceso de aleatorización formal.

Bajo previa asepsia y antisepsia con torunda alcoholada a nivel de región deltoidea se procedió a la aplicación subcutánea de dexmedetomidina o placebo (solución fisiológica al 0.9 %) según fuera el caso con jeringa para insulina (1 ml de 27 G x 13 mm).

Se continuó con la monitorización continua en la sala de espera hasta el momento que el paciente ingresara a quirófano.

Las evaluaciones en la hoja de recolección de datos fueron realizadas por otro anestesiólogo en turno, el cual no conocía el tipo de medicamento administrado.

### Transoperatorio

Una vez que el paciente ingresa a quirófano, se procede a monitoreo continuo tipo I, no invasivo, máquina de anestesia marca Datex Ohmeda con, EKG en DII, esfigmomanómetro automático, oxímetro de pulso y línea de capnografía.

Se valora inmediatamente el grado de sedación según la escala de Ramsay, se procede a desnitrogenización con oxígeno al 100% a razón de 3 L/min con mascarilla facial por 3 min. Posteriormente se inicia inducción endovenosa con propofol con dosis de 2 a 3 mg/Kg de peso y fentanil 2 mcg/kg, relajación neuromuscular con vecuronio a dosis de 100 mcg/kg, en ninguno de los pacientes se aplicó midazolam o alguno otro ansiolítico, se asiste ventilación y a los 3 minutos se intuba al paciente de manera convencional.

El mantenimiento anestésico fue con sevoflurane a diferentes volúmenes por ciento, esto según los requerimientos del paciente en base a sus parámetros hemodinámicos, oxígeno 2-3 a litros por minuto y fentanil también según las necesidades del paciente. Se mantuvo ventilación mecánica con volumen tidal de 8 L/kg y resto de parámetros según capnografía.

Durante todo el procedimiento se mantuvo la monitorización de la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, electrocardiograma, fracción inspirada de CO<sub>2</sub> y dilatación pupilar.

Cada 30 minutos se registró en la hoja de recolección

de datos los parámetros de frecuencia cardíaca, tensión arterial, volúmenes por ciento utilizado y la tasa de fentanil se obtuvo al terminar la cirugía según el tiempo anestésico transcurrido.

Terminado el evento quirúrgico se procede a la emergencia del paciente y extubación del mismo.

Para comparar el comportamiento de los grupos con respecto al tiempo, se utilizó un Análisis de Varianza (ANOVA) para un modelo de Medidas Repetidas (Fleiss, 1986) con dos factores; el factor Grupo con dos niveles y el factor Tiempo (con niveles 0, 30,60 y 90 minutos).

### RESULTADOS

La muestra consistió en 56 pacientes con edad entre 29 y 69 años y un promedio de 46.0±10.3 años y con peso promedio de 67.0±8.15 kg (rango 53 a 90 kg).

En el grupo dexmedetomidina, la edad promedio fue de 47.6±12.3 años y la del grupo placebo fue de 44.3±7.7, (p=0.231). También en el grupo dexmedetomidina el peso promedio fue de 65.3±8.9 años contra 68.6±7.0 del grupo placebo, (p=0.124).

De acuerdo a la escala de Ramsay, el grado de sedación por grupos fue diferente estadísticamente, (p=.000). **(Cuadro 1)**

El consumo promedio de fentanil en el grupo dexmedetomidina fue de 2.15±.22 mcg/kg/hr, la cual es significativamente (p=.000) menor que la media de 3.10±.41 mcg/kg/hr del grupo placebo. Es decir, el grupo de pacientes que se le administró dexmedetomidina requieren en promedio .95 mcg/kg/hr menos de fentanil que los placebo. También se observó un consumo significativamente (p=.000) mayor de sevoflurane en el grupo placebo; la media del consumo promedio de sevoflurane en el grupo control fue de 3.23±.14 vol%, valor que resulta mayor en 0.9375 vol% a la media observado en el grupo dexmedetomidina 2.29±.19 vol%. **(Cuadro 2)**

### Tensión Arterial Diastólica

El comportamiento de los grupos es similar en el tiempo donde el grupo dexmedetomidina inicia con una media

**Cuadro 1.** Distribución de valores de sedación según la escala de Ramsay.

	Total	Grupo		Sig.
		Dexmedetomidina	Placebo	
<b>Ramsay de ingreso al quirófano*</b>				
Ansioso y/o agitado	11 (19.6%)	0 (.0%)	11 (39.3%)	.000
Cooperador, orientado y tranquilo	34 (60.7%)	17 (60.7%)	17 (60.7%)	.000
Responde a la llamada	11 (19.6%)	11 (39.3%)	0 (.0%)	.000

\* Una hora posterior a la aplicación de dexmedetomidina subcutánea a los casos

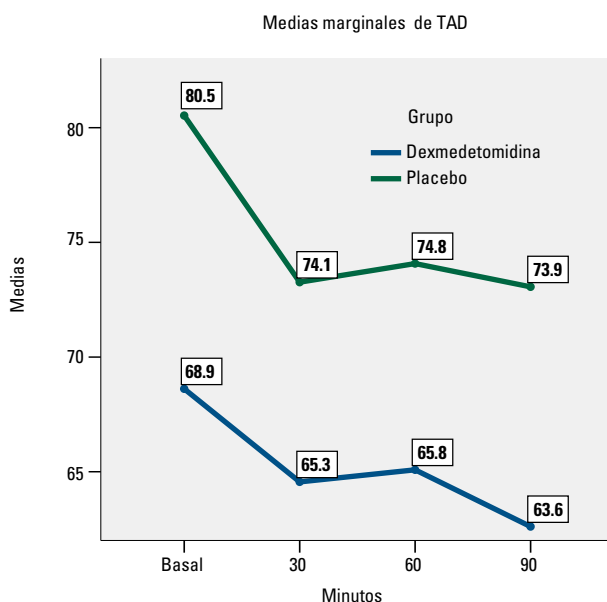
**Cuadro 2.** Consumos promedio de fentanil y sevoflurane por grupo.

	Grupo		Intervalo de confianza de 95% para la diferencia		Sig.
	Dexmedetomidina n=28	Placebo n=28	Inferior	Superior	
Fentanil (mcg/kg/hr) <sup>a</sup>	2.15±.22	3.10±.41	-1.0289	-.8461	.000
Sevoflurane vol% <sup>b</sup>	2.29±.19	3.23±.14	-1.0291	-.8459	.000

<sup>a</sup> Consumo total de fentanil en microgramos/peso/tiempo de anestesia en horas.

<sup>b</sup> Consumo promedio durante la cirugía

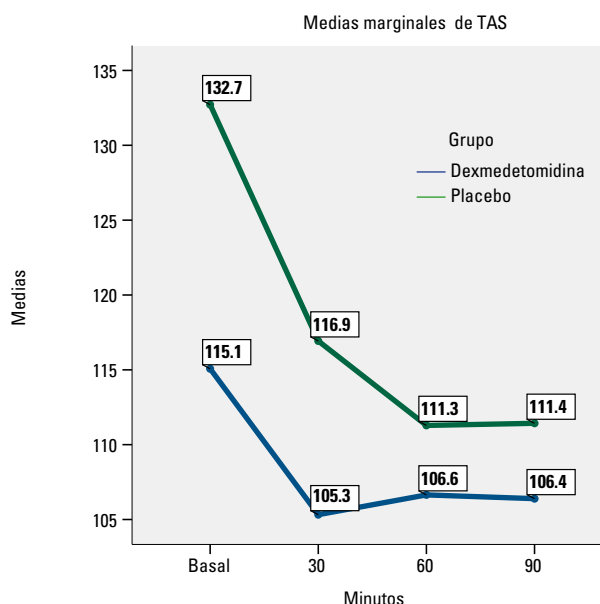
de  $68.86 \pm 1.06$  mmHg y el placebo con un promedio de  $80.500 \pm 1.06$  mmHg significativamente mayor ( $p=.000$ ). Este comportamiento se mantuvo en el transcurso del tiempo, a los 90 minutos la media del grupo dexmedetomidina fue de  $63.571 \pm 1.2$  y el placebo de  $73.9 \pm 1.24$ , ( $p=.000$ ). (Figura 1)



**Figura 1.** Medias marginales de tensión arterial diastólica.

### Tensión Arterial Sistólica

La media inicial para el grupo dexmedetomidina fue de  $115.07 \pm 1.33$  y de  $132.714 \pm 1.33$  para el placebo ( $p=.000$ ). A los 30 minutos, la media para el grupo dexmedetomidina fue de  $106.643 \pm .945$  y de  $116.929 \pm 1.32$ , ( $p=.000$ ) para el placebo ( $p=.000$ ), este comportamiento se mantiene y a los 90 minutos la media para el grupo dexmedetomidina fue de  $106.39 \pm .97$  y la del placebo de  $111.429 \pm .97$  ( $p=.001$ ). Como se comentó arriba estas significancias son debidas a que los grupos inician con TAS significativamente diferentes por el efecto de la dexmedetomidina. (Figura 2)



**Figura 2.** Medias marginales de tensión arterial sistólica.

### Frecuencia Cardíaca

Similar a TAS, los efectos significativos que se observan en el ANOVA, son debido a que inician los grupos significativamente diferentes. La media basal de FC para el grupo dexmedetomidina fue de  $69.2 \pm 1$  latidos por minuto, significativamente ( $p=.001$ ) menor a la del placebo con media de  $76.8 \pm 8$  latidos por minuto; a los 30 y 60 minutos se observó el mismo comportamiento; a los 90 minutos la media de FC para grupo dexmedetomidina fue de  $68.0 \pm 1.41$  latidos por minuto, significativamente ( $p=.000$ ) menor a la del placebo con media de  $77.7 \pm 1.4$  latidos por minuto.

### DISCUSIÓN

La dexmedetomidina ha sido y sigue siendo estudiada con el fin de determinar la utilidad y seguridad de su administración, para proporcionar entre otros aspectos sedación y analgesia.

En el presente trabajo en lo que se refiere a la escala de Ramsay encontramos que el grupo placebo, de los 28 pacientes, más de una de la tercera parte estaban en el nivel I de la escala, esto se debe a que la mayoría de las veces el paciente cuando no es sometido a una adecuada premedicación anestésica, su temor a la cirugía y al dolor, así como el miedo a un ambiente desconocido e incluso a la muerte le generan un mayor grado de ansiedad. Por otra parte los pacientes que fueron premedicados con dexmedetomidina subcutánea una hora antes, se encontraron en los niveles II y III de la escala de Ramsay. La diferencia es estadísticamente significativa ( $p=.000$ ), por lo que se demuestra la propiedad ansiolítica de la dexmedetomidina.

En la literatura la administración de dexmedetomidina por vía transdérmica, se reporta con una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, donde se puede apreciar un efecto sedante que se manifiesta entre 1 y 2 horas después de su administración.<sup>1</sup>

La aplicación de dexmedetomidina es atravesando la piel depositándose en el espacio subcutáneo, de donde se distribuye para atravesar las barreras celulares, a través de diversos mecanismos como la filtración (por medio de los canales acuosos), difusión pasiva (la cual depende de su liposolubilidad), difusión facilitada, (en la cual se necesita un transportador específico o inespecífico para atravesar la membrana y transporte aditivo a través de un transportador que va contra gradiente, que necesita energía), por lo tanto su absorción y distribución posterior del principio activo del fármaco es lenta.

En los estudios clínicos en los que se ha empleado principalmente dexmedetomidina como premedicación se ha constatado que produce también una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.<sup>1,7,8</sup>

En este estudio evaluamos la CAM de sevoflurano (volumen %) en los primeros 90 minutos y lo comparamos con el grupo placebo. Se evidenció una disminución en la CAM que resultó estadísticamente significativa ( $p=.000$ ). Lo anterior coincide con lo reportado en otros estudios, donde se observa una disminución de sevoflurano de hasta más del 17%.<sup>1,9,10</sup> Al parecer esto podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los alfa 2 agonistas, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de los alfa 2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la CAM de los anestésicos volátiles, provocada por los alfa 2

agonistas.<sup>1,11</sup> Así la dexmedetomidina produce un descenso en la concentración de GMPc en el cerebelo a dosis que disminuyen los requerimientos de anestésicos volátiles.

Al analizar el consumo de fentanil, la tasa promedio (Kg/peso/hr) fue significativamente menor en el grupo premedicado con dexmedetomidina en comparación con el grupo placebo. La diferencia de las medias del consumo de fentanil fue .95 mcg/kg/hr, con un valor significativo de ( $p=.000$ ). Además, en nuestro estudio se corrobora que la administración subcutánea de la dexmedetomidina es una vía adecuada para alcanzar el efecto clínico esperado, como lo han descrito otros autores.<sup>1,12,13</sup>

En lo que corresponde a las variables hemodinámicas, como era de esperar, la administración de dexmedetomidina disminuyó significativamente los indicadores comparados con el placebo en su registro basal a la entrada a la sala de quirófano, pero el efecto de interacción no es significativo, es decir, el comportamiento de los grupos es similar en el tiempo.

Los hallazgos anteriores son importantes porque hemos demostrado la disminución en el consumo de narcótico y halogenado, esto beneficia al paciente porque permite llevar un periodo transanestésico con adecuada estabilidad hemodinámica, disminución de los efectos adversos y menor resaca post-anestésica. Dada la mayor seguridad que confiere la dexmedetomidina al proceso anestésico-quirúrgico, proponemos el uso rutinario de dicho fármaco vía subcutánea como premedicación anestésica -en pacientes bien seleccionados- en la anestesia general balanceada en cirugía para mastectomía.

## CONCLUSIONES

En este estudio concluimos que en el grupo tratado con dexmedetomidina administrada por vía subcutánea una hora previa al evento quirúrgico, se disminuyen los requerimientos de halogenado (sevoflurano) y narcótico (fentanil) en pacientes con estado físico ASA II, que son sometidos electivamente a anestesia general balanceada para cirugía de mastectomía en comparación con aquellos a los que se le administró placebo.

Por otro lado este estudio genera el camino de la inquietud y curiosidad para que la dexmedetomidina sea utilizada en otro tipo de cirugías en nuestro hospital, en las cuales se generen alteraciones hemodinámicas importantes en el paciente ante el estímulo nociceptivo y de esta manera sean aprovechadas todas las propiedades que este fármaco nos brinda.

## Referencias

1. Mato M. Pérez A. Otero J. Torres L. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. Rev. Española de Anestesiología. Reanim 2002; 49: 407-420.
2. Cortinez L. Hsu Y, Sum-Ping S. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: part II, Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine.

- midina and Remifentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1077-83.
3. Snapir A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, et al. Effects of low and High Plasma Concentrations of dexmedetomidina on myocardial perfusion and cardiac function in Healthy Male subjects. *Anesthesiology* 2006; 105: 902-910.
  4. Hogue C, Tlake P, Stein P, Richardson C, Domitrovich P, Sessler D. Autonomic Nervous system Responses during sedative Infusions of dexmedetomidina. *Anesthesiology* 2002;97:592-598
  5. Ramsay M. Bariatric surgery: The role of dexmedetomidine. *Critical Care medicine*; 2006; 25: 51- 56.
  6. Brandan y Villaseñor, *oncología* 2006. Detección del Cáncer de mama en México
  7. Bulow N, Vargas N, Teixeira J. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidina: a comparative study with remifentanil in gynecologic videolaparoscopic surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2007; 9: 280-285.
  8. Hsu Y, Cortinez L, Robertson K. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part I, Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidina and remifentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101:1066-76.
  9. Tanskanen P, Kytta J, Randell T, Aantaa R. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J anaesth* 2006; 97: 658-65
  10. Feld J, Hoffman W, Paisansathan C, Park H, Ananda R. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *Journal of clinical Anesthesia* 2007; 19: 30-36.
  11. Danhmani S, Rouselle D, Gressens P, Mantz J. Effects of dexmedetomidina on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in psychologic and ischemic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103: 969-77.
  12. Abromow D, Candidate P, Nogid B, A. The Role of dexmedetomidina (precedex) in the sedation of critically ill patients. *Drug Forecast* 2005; 30:158-62.
  13. Anttila M, Penttila J, Helminen A, Vuorullento L. Bioavailability of dexmedetomidina after extravascular doses in healthy subjects. *Br j clin pharmacol* 2003; 56: 691-693.