

Dexmedetomidina vs. Remifentanil para Anestesia Cardíaca de Tránsito Rápido.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DEXMEDETOMIDINA VS REMIFENTANIL EN FAST TRACK (TRANSITO RAPIDO) DURANTE CIRUGIA CARDIACA

Dr. GERMAN ANDRES FRANCO

Fellow de Anestesiología Cardio Torácica

Universidad del Rosario

Fundación Cardio Infantil

Dr. JUAN CAMILO GIRALDO

Anestesiólogo Cardiovascular

Fundación Cardio Infantil

Dr. FELIX MONTES

Anestesiólogo Cardiovascular

Fundación Cardio Infantil

Dr. JUAN PABLO UMAÑA

Cirujano Cardiovascular

Jefe Cirugía Cardiovascular

Fundación Cardio Infantil

DEPARTAMENTO DE ANESTESIA

FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

BOGOTA, 2009

Resumen

Actualmente las técnicas de anestesia de tránsito rápido en cirugía cardíaca se basan en la utilización de remifentanil, sin embargo este al tener una vida media tan corta hace que sea necesaria la utilización de opioides durante el posoperatorio inmediato presentándose el riesgo de depresión ventilatoria, y complicaciones respiratorias, es por esto que la dexmedetomidina podría ser una opción bastante atractiva debida a que no produce depresión de los centros respiratorios, y disminuye el consumo de opioides en el postoperatorio hasta un 66%.

Previa aprobación del comité de ética se realizó un estudio clínico controlado y aleatorizado en dos grupos de 20 pacientes, El primer grupo recibió inducción con propofol 2mg/Kg, pancuronio 0.8mg/kg, y fentanil 2mcg/kg seguido de un bolo de dexmedetomidina de 0.5mcg/kg y una infusión de 0.3 - 0.7 mcg/kg/h la cual fue suspendida al finalizar la colocación de los alambres esternales, el grupo de remifentanil recibió una inducción con propofol y pancuronio a las mismas dosis, seguido de una infusión de remifentanil de 0.1 - 0.5 mcg/kg/min suspendida al finalizar el cierre de la piel, ambos grupos recibieron analgesia con dipirona 50mg/kg, morfina 0.1mg/kg seguida de dosis de rescate de 3mg según necesidad, e infiltración de la herida quirúrgica con 40cc de Bupivacaina al 0.25%. Se midió el tiempo y lugar de extubación, el consumo de medicamentos vasopresores y vasodilatadores durante la cirugía así como el consumo de morfina el VAS y la incidencia de náusea y vómito durante las primeras 24h posoperatorias.

El 85% de los pacientes fueron extubados en salas de cirugía, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de extubación de ambos grupos (11.7min) para remifentanil, y (9.6min) para dexmedetomidina, en cuanto al consumo de morfina este fue significativamente menor en el grupo de dexmedetomidina 4mg vs 15mg en el grupo de remifentanil así como también lo fue la incidencia de náusea y vómito 42.9% remifentanil vs 5.2% dexmedetomidina p:0.00009.

Dexmedetomidina vs. Remifentanil para Anestesia Cardíaca de Tránsito Rápido.

A nuestro saber este es el primer estudio clínico en la literatura en el cual se ha propuesto a la dexmedetomidina como una alternativa para técnicas anestésicas de tránsito rápido en cirugía cardíaca. Los resultados sugieren que es tan eficaz como el remifentanil para permitir la extubación temprana de este grupo de pacientes con un menor consumo de morfina y una menor incidencia de náuseas y vómito durante el posoperatorio.

Se recomiendan la realización de estudios adicionales que permitan ratificar los resultados previamente encontrados.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la anestesia y la cirugía cardíaca se enfrentan a cambios revolucionarios debido a la introducción de medicamentos y técnicas que reducen el stress perioperatorio y facilitan la recuperación temprana ¹, esto se traduce en una disminución de la estancia tanto en la unidad de cuidado intensivo como en el hospital, e impacta de manera positiva la morbilidad y la mortalidad de los pacientes, de la misma manera ofrece una reducción de los costos de hospitalización de estos pacientes ².

La cirugía de tránsito rápido (fast track surgery) en cirugía cardíaca combina varias técnicas que permiten acortar el tiempo requerido para la recuperación postoperatoria, y la estadía intrahospitalaria. Para ello es necesario utilizar una técnica anestésica enfocada hacia una extubación temprana (Durante las primeras 6 horas después de la cirugía), además de un excelente manejo analgésico y un manejo de líquidos restringido, para así poder asegurar durante el postoperatorio, una adecuada mecánica ventilatoria, una movilización temprana del paciente. Lo cual acorta el periodo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, y en el hospital. Aunque no existe una definición oficial de extubación temprana después de cirugía cardíaca, en la práctica clínica podríamos definirla como aquella que se lleva a cabo dentro de la 1 a 6 horas después de la cirugía. Muchos estudios han confirmado que la extubación temprana es una práctica segura y costo efectiva ³. Los adelantos en las técnicas quirúrgicas, de perfusión y anestésicas han permitido que algunos pacientes sean extubados incluso directamente en las salas de cirugía sin presentar una morbilidad significativa ⁴.

El factor fundamental en la extubación temprana es la técnica anestésica ⁶, así, el uso de anestésicos con corta duración de acción sumado a la administración de anestésicos inhalatorios permiten agilizar el proceso de recuperación del paciente ⁷. Es por esto que el remifentanil un opioide de acción ultracorta es uno de los medicamentos más utilizados durante la anestesia cardíaca de tránsito rápido sin embargo, debido a su corta duración

muchos de estos pacientes presentan un mal control analgésico durante el postoperatorio temprano lo cual hace que se utilicen otros opioides como la morfina para controlarlo aumentando el riesgo de depresión ventilatoria postoperatoria, lo cual da pie a la pregunta: ¿habrá otro agente que nos permita optimizar la analgesia postoperatoria sin comprometer la ventilación de los pacientes?

Una posible respuesta a esta pregunta sería la dexmedetomidina un α_2 agonista la cual presenta unas características muy atractivas para cirugía cardíaca de tránsito rápido, pues ofrece una gran estabilidad cardiovascular, tiene propiedades analgésicas ya que en otros grupos de pacientes ha demostrado disminuir el consumo de opioides hasta en un 66%, y lo mejor de todo es que no produce depresión ventilatoria ⁸.

1. MARCO TEÓRICO.

La cirugía cardíaca de tránsito rápido puede ser definida como un proceso perioperatorio que involucra el progreso acelerado del paciente desde el preoperatorio, el procedimiento quirúrgico y la salida del hospital. Como podemos ver este proceso requiere de un equipo multidisciplinario en el cual el anestesiólogo juega un papel muy importante, ya que la técnica anestésica escogida es un factor decisivo en aras de reducir el tiempo de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos ⁹.

Desde los años 80 se viene manejando y mejorando cada vez más esta técnica, la cual no solo tiene un efecto benéfico en los pacientes, pues disminuye la morbilidad de los mismos, sino también un gran impacto económico en los sistemas de salud, dado que al reducir los tiempos de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital se pueden reducir los costos de una manera significativa ⁸.

En un principio, las técnicas anestésicas se enfocaban en disminuir el estrés ocasionado por la cirugía cardíaca mediante la administración de altas dosis de narcóticos y relajantes musculares de larga duración, con el fin de mitigar la respuesta no consiente al dolor, ya que es bien conocido que el dolor es una causa de la respuesta adrenérgica excesiva que aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y global. Debido a ello se implementó un periodo de ventilación mecánica en la unidad de cuidado intensivo hasta que el efecto depresor de los opioides fuese eliminado

La anestesia de tránsito rápido evita estas técnicas de altas dosis de opioides de larga duración, y maneja el dolor de una manera efectiva con otros elementos terapéuticos como la anestesia regional, sin embargo debido a que la mayoría de estos pacientes requiere un periodo de anticoagulación durante el postoperatorio muchos anestesiólogos rechazan la utilización de técnicas de anestesia neuroaxial por el riesgo de complicaciones neurológicas secundarias a un hematoma epidural.

Solo hasta en 1996 Cheng ¹⁰ y colaboradores introdujeron una técnica basada en la utilización de propofol y dosis más bajas de fentanil con la cual redujeron el tiempo de ventilación mecánica de estos pacientes, sin embargo el uso de propofol presentaba mayores periodos de hipotensión e inestabilidad hemodinámica. Engoren en 1997 demostró que una técnica de fentanil/isoflurano podía conseguir los mismos tiempos de extubación que los pacientes anestesiados con propofol con un perfil hemodinámico más estable y a un costo menor ¹¹, requiriendo entre 3 y 5 horas de ventilación mecánica

La posibilidad de disminuir aun más este periodo fue investigada por varios anestesiólogos ¹² apareciendo el concepto de cirugía cardíaca de tránsito ultra rápido. Esta se define como una técnica que permite la extubación inmediatamente después de la cirugía y lleva implícito una salida temprana del hospital ^{13, 14,15}.

La técnica se hizo posible con la introducción del remifentanil en 1993, un opioide de acción ultracorta debido a su metabolismo por colinesterasas plasmáticas ¹⁶ y que tiene un vida media de eliminación de 7 a 13 minutos permitiendo teóricamente una extubación mucho más temprana cuando se compara con fentanil, o sulfentanil pero con un costo mayor, sin embargo en la actualidad el costo del remifentanil se ha reducido de manera importante haciendo posible su uso rutinario.

Por otro lado los protocolos de tránsito rápido han modificado los criterios de extubación en este grupo de pacientes, donde inicialmente se sedaba y se mantenía al paciente ventilado durante la primera noche postoperatoria, hacia un protocolo basado en parámetros fisiológicos en donde los pacientes son extubados una vez alcanzan ciertas metas fisiológicas tales como: la temperatura corporal, el estado de conciencia, y la función pulmonar, en vez de un periodo de tiempo específico ¹⁷.

Entre los beneficios de estas técnicas tenemos una disminución en la morbilidad, la deambulación temprana, y una disminución del tiempo de ventilación mecánica. Lo cual a su vez reduce las complicaciones relacionadas con la intubación prolongada, como

infecciones, ansiedad, y psicosis. Además de prevenir las complicaciones debidas a la inmovilización, entre las cuales encontramos la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar.

Además de la utilización de una técnica anestésica que permita la extubación temprana, también es importante una excelente analgesia postoperatoria que optimice la mecánica ventilatoria, y la deambulación de manera rápida. Es este otro punto importante en los protocolos de cirugía de tránsito rápido pues las técnicas de anestesia regional no son ampliamente aceptadas en el paciente cardíaco, y los opioides los cuales conforman el pilar del manejo analgésico de estos pacientes presentan el riesgo de producir depresión respiratoria

La Dexmedetomidina es un α_2 agonista que se une a receptores en todo el cuerpo incluyendo el sistema nervioso central y periférico, músculo liso, plaquetas, así como los tejidos inervados por el sistema nervioso simpático, como hígado, páncreas, riñón y ojo. Por lo menos tres isoreceptores α_2 han sido descritos, aunque generalmente su diferenciación se hace dependiendo de su localización pre o post sináptica. La activación pre-sináptica inhibe la secreción de norepinefrina, suprimiendo así la propagación de la señales dolorosas, mientras que la activación post sináptica de estos receptores en el sistema nervioso central, más específicamente a nivel del locus cerúleos, es la responsable de los efectos sedantes y ansiolíticos de la droga, sin la depresión de los centros ventilatorios⁹. Por otro lado la dexmedetomidina produce una mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, debido a la atenuación de la respuesta simpático-adrenal disminuyendo los niveles de norepinefrina de una manera significativa¹⁸. Como se ha demostrado en diferentes estudios en el ámbito de la unidad de cuidado intensivo, la dexmedetomidina no compromete la perfusión coronaria¹⁹, evita los cambios hemodinámicos bruscos a nivel de la circulación pulmonar y sistémica²⁰, no produce depresión ventilatoria y disminuye los requerimientos de opioides en el postoperatorio hasta un 66%²¹.

Con esta evidencia se podría deducir que la dexmedetomidina puede ser una herramienta farmacológica en la cirugía cardíaca de tránsito rápido pues su utilización en otras poblaciones de pacientes ha demostrado no solo ser segura sino benéfica, convirtiéndose en una alternativa farmacológica para el paciente cardíaco sometido a cirugía surgiendo así la necesidad de estudiar si su uso en este tipo de cirugías es o no una técnica útil que pueda ser utilizada globalmente.

2. JUSTIFICACIÓN.

El presente estudio pretende evaluar un nuevo medicamento en anestesia: la dexmedetomidina; con perfiles de sedación y analgesia postoperatorios seguros que permiten ampliar nuestro arsenal terapéutico en el campo del tránsito rápido en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

La extubación temprana en cirugía cardíaca se fundamenta en el uso de drogas con perfiles de eliminación cortos que obligan al uso de esquemas rígidos y complicados de sedación y analgésica postoperatoria dado que carecen de efectos residuales. La utilización de técnicas anestésicas basadas en drogas con perfiles hemodinámicos y respiratorios seguros que además provean una rápida recuperación con persistencia de efectos sedantes y analgésicos simplificaría las técnicas anestésicas disponibles con ahorros de medicamento analgésicos y sedantes en el Postoperatorio.

El uso de dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca para manejo intraoperatorio permitiría además de una extubación temprana, obtener una sedación continua con estabilidad respiratoria, brindando una sedo-analgesia efectiva.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo General.

- Determinar si la anestesia para técnicas de fast track en cirugía cardíaca basada en dexmedetomidina puede ser una alternativa, tan eficaz como el remifentanil para la extubación temprana y ultratemprana, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva.

4.2. Objetivos Exploratorios.

- Evaluar la eficacia del perfil de sedoanalgesia postoperatoria producido por la dexmedetomidina en el posoperatorio del paciente de cirugía cardíaca, por medio de la valoración de las escalas de dolor y sedación realizadas por el personal de la U.C.I. quirúrgica.
- Observar la seguridad de la administración de estos fármacos, en cirugía cardíaca mediante la evaluación nominal de la utilización de fármacos inotrópicos o vasodilatadores .

4.3. Objetivos Específicos.

- Comparar el tiempo de extubación luego de la finalización de la cirugía, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca utilizando las dos técnicas anestésicas.
- Evaluar la tasa de reintubación entre las dos técnicas.
- Comparar los requerimientos analgésicos de los pacientes en pop temprano de Cx. Cardíaca con dexmedetomidina vs. remifentanil.
- Comparar el tiempo de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgica, de los pacientes de Cx. Cardíaca anestesiados con remifentanil vs. dexmedetomidina.

5. ASPECTOS METODOLÓGICOS.

5.1. TIPO DE ESTUDIO.

El siguiente estudio será un estudio clínico experimental controlado, aleatorizado en el cual se comparan pacientes sometidos a Cx Cardíaca utilizando remifentanil, versus pacientes sometidos a Cx Cardíaca utilizando Dexmedetomidina.

5.2. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.

El tamaño de la muestra ha sido calculado con el fin de alcanzar un poder de más del 90% y un nivel de significancia estadística del 0.05. (Nivel alfa con dos colas)

El tiempo transcurrido entre el cierre de la piel y la extubación del paciente fue seleccionada como la variable de desempeño (primary endpoint). Así mismo, la diferencia entre los grupos de tratamiento para esta variable se encuentra alrededor de los 5 minutos en promedio, siendo para el remifentanil de 10 minutos según el estudio del Dr. Jan Brucek. Y para la dexmedetomidina de 15 minutos en promedio según comunicación personal y resultados preliminares del estudio realizado por el Dr. Carlos Afanador en la Fundación Valle del Lilly en Cali, utilizando una desviación estándar de 5 minutos. Consideramos esta diferencia como clínica y estadísticamente significativa entre los grupos que reciben remifentanil y dexmedetomidina para el manejo intraoperatorio de cirugía. Así, el número de pacientes por grupo es de : 20 pacientes.

$$n=2 \int (\alpha, \beta) S^2 / \Delta^2$$

Donde:

Δ : La magnitud de la diferencia que se considera clínicamente relevante (5 Minutos).

S: Desviación Estandar de las observaciones, la cual se obtiene de estudios previos o de estudios piloto. (5Minutos)

$\int(\alpha, \beta)$: Valor determinado en función del error α y β con una hipótesis de 2 colas (10,51).

5.3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

Pacientes adultos mayores de 18 años sometidos a Cx Cardíaca primaria electiva, que sean candidatos a extubación temprana, en salas de Cx. o en la unidad de Cuidado Intensivo en un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos hasta 6 horas después de la Cirugía.

Criterios de inclusión.

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años, programados para cirugía cardíaca bajo anestesia general en la fundación Cardio Infantil, y que no cumplan con los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión.

- Reoperaciones.
- Pacientes que no estén dispuestos a participar en el estudio.
- Pacientes de Urgencia.
- Pacientes con estenosis aortica.
- Pacientes con FE menor a 40%.
- Vía aérea difícil previamente reconocida.
- Cirugía combinada. valvular y coronaria,
- Tiempo de bypass mayor a 2 horas, tiempo de Pinza aortica mayor a 90 minutos.
- Enfermedad pulmonar.
- Enfermedad neuromuscular.
- Comorbilidad asociada descompensada.

5.4. DEFINICIONES OPERACIONALES.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Identificación			
Edad	Edad en años del paciente	Numérica, Continua	No. de años
Sexo	Sexo del paciente	Nominal	1: Femenino 2: Femenino
HTA	Antecedente de HTA	Nominal	Si o No
Diabetes	Antecedente de Diabetes	Nominal	Si o No
Función Renal	Creatinina >2.5mg/dl	Nominal	Si o No
EPOC	Antecedente de EPOC	Nominal	Si o No
IAM	Antecedente de IAM	Nominal	Si o No
Clase Funcional	Segun la clasificación de NY	Ordinal	I - IV
Clasificación de ASA		Ordinal	ASA I - V
Procedimiento Qx.		Nominal	
Fracción de Eyección Pre operatoria.	Fracción de Eyección reportada en el ECO preoperatorio.	Numérica, Continua	Porcentage
Variables Intraoperatorias			
Fentanil	Dosis	Nominal	
Nitroglicerina	Se anotara el uso de NTG según indicación	Nominal	Si o No.
Fenilefrina	Se anotara el uso de NEO según indicación	Nominal	Si o No.
Norepinefrina	Se anotara el uso de N.E. según indicación	Nominal	Si o No.
Adrenalina	Se anotara el uso de Epi según indicación	Nominal	Si o No.
Milrrinone	Se anotara el uso de Milrrinone según indicación	Nominal	Si o No.
Efedrina	Se anotara el uso de Efedrina según indicación	Nominal	Si o No.
Tiempo de Isquemia	Se medirá el tiempo en minutos del clamp aortico	Numérica, Continua	Minutos
Teimpo de Circulación Extracorporea	Se medirá el tiempo en minutos de circulación extracorporea	Numérica, Continua	Minutos
Tiempo de Extubación	El tiempo de extubación se empezara a contar a partir de la colocación del apósito sobre la herida Quirúrgica.	Numérica, Continua	Tiempo en minutos
Tiempo en salas luego de colocación del apósito.	Se medirá el tiempo en minutos de estancia en salas después de la colocación del apósito.	Numérica, Continua	Tiempo en minutos

Dexmedetomidina vs. Remifentanil para Anestesia Cardiaca de Tránsito Rápido.

Tiempo de Hospitalización en U.C.I.	No. de días de Hospitalización en U.C.I.	Numérica, Continua	Numero de Días
Dolor Pop	Se medirá utilizando la VAS en los pacientes a las 2, 12 y 24 horas del postoperatorio	Numérica, Continua	Escala de 0 a 10
Consumo de Morfina	Se medirá los mg de morfina utilizados durante las primeras 24h del pop utilizando una PCA de Morfina	Numérica, Continua	mg administrados 24h pop
Nausea y Vomito	Se documentara la presencia de un episodio de nausea y vomito durante las primeras 24 h	Nominal	Si o No.
Reintubación	Necesidad de Reintubación durante las primeras 24 horas pop.	Nominal	Si o No.
Mortalidad	Presencia de muerte durante el estudio.	Nominal	Si o No.
IAM post operatorio	Se observara la incidencia de IAM en el pop	Nominal	Si o No.

Definición de Variables.

En este estudio la variable dependiente primaria será el tiempo de extubación después del cierre de la herida quirúrgica, las variables dependientes secundarias serán el consumo de opioides en las primeras 6 horas del postoperatorio, y el tiempo de estancia en UCI

La variable independiente es el grupo al que fue asignado cada uno de los pacientes, es decir remifentanil o dexmedetomedina El resto de las variables fueron consideradas de confusión, tales como la edad, el sexo, y el procedimiento quirúrgico.

5.5. HIPÓTESIS.

La dexmedetomidina es un fármaco seguro para el uso de técnicas de tránsito rápido en cirugía cardíaca que permite al igual que el remifentanil la extubación temprana en el postoperatorio inmediato del paciente sometido a cirugía Cardíaca.

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN.

La recolección de los datos se hará por medio de la aplicación de un instrumento de recolección (Anexo 3) el cual será llenado al final de la hospitalización en U.C.I. las mediciones de dolor y el tiempo de extubación serán en el mismo. Una vez llenado el instrumento sus datos serán transcritos a una base de datos elaborada en Excel®.

5.7. MATERIALES Y METODOS.

El siguiente estudio será realizado con la participación de 40 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no tengan ninguno de los criterios de exclusión.

5.7.1. Planes de reclutamiento.

El reclutamiento se llevara a cabo al ingreso del paciente al servicio de Cirugía Cardiovascular de la Fundación Cardio Infantil, a los cuales se les realiza una evaluación clínica y de su historial para determinar si cumplen con los criterios de inclusión del estudio, posteriormente se les explicara detalladamente a los pacientes la finalidad del estudio y el procedimiento a realizar, solicitándole la firma del consentimiento informado para ser incluido dentro del estudio; luego de lo cual serán asignados aleatoriamente a uno de los grupos del estudio; inducción y mantenimiento con remifentanil o anestesia con dexmedetomidina.

5.7.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.

5.7.2.1 TÉCNICA

Una vez incluidos dentro del estudio, los pacientes serán aleatorizados por medio del método de sobres en uno de los dos grupos. El grupo uno será el de los pacientes en el que se usara dexmedetomidina y el grupo dos será el de los pacientes que recibirán remifentanil.

Todos los pacientes serán premedicados con 2 mg de lorazepam la noche previa a la cirugía y 2mg al llamado a salas.

Al ingreso a la sala de cirugía se monitorizara el paciente con electrocardiograma, pulsoximetría, línea arterial, presión venosa central o catéter de arteria pulmonar (a discreción del anesthesiólogo a cargo), temperatura y capnografía, se obtendrá un acceso venoso periférico y uno central .

En el grupo uno se realizara la inducción anestésica con propofol a 2mg/kg, midazolam 2mg, fentanil 150 mcg, y Bromuro de Pancuronio 0.08mg/kg. Acto seguido se iniciara una infusión de Dexmedetomidina con un bolo de 0.5mcg/kg en un periodo de 15 minutos para posteriormente continuar la infusión a 0.3 - 0.7mcg/kg/h.

En el grupo dos se realizara una inducción con propofol a 2 mg/kg, midazolam 2mg, y bromuro de pancuronio 0.08mg/kg junto con un bolo de 0.5 mcg/kg de remifentanil. Posteriormente se continuara la infusión 0.15 a 0.5mcg/kg/min.

Posterior a la inducción durante el periodo perioperatorio se mantendrá el nivel anestésico por medio de una técnica balanceada, con isoflurano al 1%.

Los periodos de hipotensión considerados como PAM < de 50mmHg. seran manejados inicialmente con la aplicación de bolos de cristaloides de 200cc, o con la administración de un bolo de fenilefrina de 100mcg.

Los episodios de bradicardia sintomática serán manejados con la administración de atropina 0.1mg/kg.

Los episodios de hipertensión no relacionados con el plano anestésico serán manejados inicialmente con una infusión de nitroglicerina 2- 10 mcg/kg/min, y si esta es de difícil control se procederá a la administración de metoprolol.

Para la salida de bomba se utilizarán las drogas que el anestesiólogo a cargo del caso considere necesarias. Al inicio de la colocación de los alambres esternales se disminuirá la infusión de dexmedetomidina a 0.3mcg/kg/h, el Remifentanil será suspendido una vez se termine de suturar la piel de la herida esternal.

Nota: Esta diferencia en la suspensión de los dos medicamentos se hacen teniendo en cuenta las vidas medias de eliminación de los dos fármacos, debido a que la vida media del remifentanil es de 3 a 6 minutos, mientras que la dexmedetomidina es de 10 a 20 minutos, de tal manera que al suspender la infusión de los fármacos en los momentos estipulados, podemos asumir que al momento de colocación del apósito el paciente se encuentra en un plano adecuado para iniciar el proceso de extubación.

El tiempo de extubación será contabilizado desde la colocación del apósito de la herida esternal hasta el retiro del tubo.

Al final del caso se realizará infiltración de 30cc de bupivacaina 0.5% (siempre y cuando este volumen no supere la dosis de 3mg/kg de bupivacaina) en la herida quirúrgica, y en los sitios de inserción de los tubos de drenaje, además de la administración de 3gr de dipirona por vía endovenosa.

Una vez finalizado el caso se revertirá el bloqueo neuromuscular con neostigmina 0.05mg/kg más 1 mg de atropina y se mirará si el paciente es candidato para una extubación temprana en salas siempre y cuando cumpla los siguientes criterios:

Hemodinámico: Normotensión, frecuencia cardíaca <115 latidos/minuto, no signos de bajo gasto cardíaco o isquemia miocárdica.

Función Pulmonar:

- Criterios Mecánicos
- Vol Corriente: >7cc/Kg.
- PIM: - 25mmHg.
- CVF: >10cc/Kg.
- Conciencia: Respuesta a comandos verbales, y apertura ocular.
- Sin signos de sangrado activo o residual (Drenaje por los tubos menos de 100cc/h).
- Temperatura central >35 grados.
- Gases arteriales pH> 7.35 PaCO₂ <35 y Sat O₂ > 95% con FiO₂ >0.5%.
- Si estos no se cumplen el paciente será llevado a la U.C.I.

En U.C.I. el paciente será evaluado y formulado según el protocolo de manejo de la U.C.I. La analgesia será manejada de acuerdo al protocolo de cuidado intensivo y se registrará el consumo de opioides durante las primeras 6 horas del postoperatorio.

En la U.C.I. se procederá a completar el instrumento de recolección de datos una vez el paciente haya sido trasladado a piso.

5.7.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Los datos obtenidos serán tabulados en Microsoft Excel 2000, y el análisis estadístico se lleva cabo con la ayuda de el programa estadístico Stata Special Edition versión 8.0; Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, Collage Station, Texas 77845 .

5.7.4 CONTROL DE SESGO Y ERROR.

Un sesgo importante en este estudio es que el anestesiólogo no está cegado ante el medicamento en estudio sin embargo debido a las dosificaciones y la diferencia de la farmacocinética de las drogas a estudio esto no es posible.

5.7.5 CONSIDERACIONES ETICAS.

Este estudio estará regido por los tres principios éticos fundamentales enunciados en el reporte de Belmont, beneficencia, respeto a la dignidad humana, y justicia. Por lo tanto no se intervino ni se modificó condiciones físicas, sociales, económicas, psicológicas, o de otra índole. Este estudio se consideró como un estudio de riesgo mayor que el mínimo debido a que se utilizarán nuevos dispositivos en una técnica anestésica segura, sin embargo los riesgos relacionados por la utilización de este dispositivo no son mayores que los descritos en la literatura para la técnica convencional, ya que este es un dispositivo no invasivo, que no requiere de una curva de aprendizaje para su utilización.

1. Principio de Beneficencia: Comprende la máxima "Sobre todo no dañar"

Beneficio de la investigación: Se aclarará a los participantes del estudio que estos pueden recibir un beneficio directo para sí mismo. Dado por una disminución del tiempo de estancia en U.C.I. y un trabajo activo por extubar al paciente de manera temprana

Relación entre riesgo y Beneficio: En este estudio los riesgos a los cuales será sometido el paciente estudiado son moderados pues son fármacos que deben ser utilizados bajo un ámbito totalmente comprobado, sin embargo el uso de ambos fármacos a las dosis que pretendemos usar en el estudio han demostrado ser seguras en este grupo de pacientes.

2. Principio de respeto a la dignidad humana: Incluye el derecho a la autodeterminación y a la información completa.

Derecho a la autodeterminación: Significa que los sujetos prospectivos tienen derecho a decidir en forma voluntaria su participación en el estudio. Esto se realizará de manera escrita explicándole de una manera sencilla y clara el objetivo de la investigación y el porqué de escoger al paciente para realizar el estudio. Dándole la opción de participar libremente, y obteniendo el consentimiento informado del paciente.

Derecho a la información completa: A los pacientes se le explicaran las responsabilidades del investigador y de igual manera los riesgos y beneficios que podrían ocurrir.

3. Principio de justicia: Este principio incluye el derecho del sujeto a un trato justo y a preservar su intimidad.

Derecho a un trato justo: A los pacientes se les proporcionara un trato justo y equitativo, por medio de una selección justa y no discriminatoria de los individuos a estudio regida exclusivamente por los criterios de inclusión predeterminados antes de empezar el estudio.

Derecho a preservar la intimidad: El estudio se realizara preservando el anonimato en todo momento y la información será de carácter confidencial y manejada exclusivamente por los investigadores.

4. Artículos relacionados con la investigación:

Normas científicas, técnicas, y administrativas para la investigación. Resolución No. 008430 de 1993 Ministerio de Salud:

De la resolución anterior los artículos que se encuentran directamente relacionados con nuestro estudio son:

Artículo 12. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato; al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo se suspenderá de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten.

Artículo 14. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 15. El consentimiento informado deberá presentar la siguiente información la cual será aplicada, en forma completa y clara al sujeto de investigación o en su defecto; a su representante legal, en tal forma que puedan comprenderla:

La justificación y los objetivos de la investigación.

Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito incluyendo la identificación de aquellos que son experimentales.

Las molestias y los riesgos esperados.

Los beneficios que puedan obtenerse.

Los procedimientos alternativos que pudieran ser beneficiosos para el sujeto.

La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

La seguridad que no se identificara al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para seguir participando.

La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución responsable de la investigación, en el caso de daños que le afecten directamente, causados por la investigación.

En caso de que existan gastos adicionales, estos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o de la institución responsable de la misma.

Artículo 16. El consentimiento informado, del sujeto pasivo de la investigación, para que sea válido, deberá cumplir con los siguientes requisitos:

Dexmedetomidina vs. Remifentanil para Anestesia Cardíaca de Tránsito Rápido.

Será elaborado por el investigador principal, con la información señalada en el artículo 15 de esta resolución.

Será revisado por el comité de ética en investigación de la institución donde se realizara la investigación.

Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o en su defecto el representante legal. Si el sujeto de investigación no supiere firmar imprimirá su huella digital y a su nombre firmara otra persona que el designe.

Se elabora en duplicado quedando un ejemplar en poder del sujeto en investigación o de su representante legal.

De los artículos mencionados anteriormente que son los que se encuentran directa e indirectamente relacionados con nuestro estudio se seguirán a cabalidad, y se tomaran medidas especiales para cumplirlos.

5.7.6 CRONOGRAMA.

	5/08	6/2008	7/2008	8/2008	Sept 08	Nov 08	Dic 08	Ene 09	Feb 09	Mar 09	Abr09	Mayr09
Planteamiento del Problema	Yellow	Yellow	Yellow									
Revisión de la literatura	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Diseño del Estudio		Blue	Blue									
Aprobación y Correcciones		Purple	Purple									
Desarrollo del Estudio				Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
Tabulación y análisis de Resultados											Dark Blue	Dark Blue
Entrega												Pink

5.7.7. RESULTADOS.

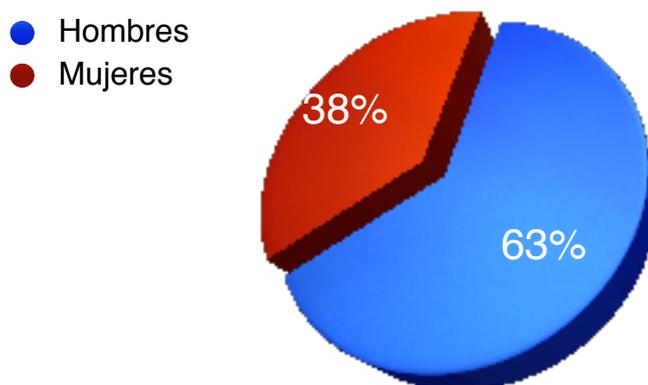
Se realizó el análisis univariado, en el cual las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Shapiro – Wilk y expresadas según esta evaluación como media + desviación estándar o medianas con los rangos máximo y mínimo; las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas. Adicionalmente se realizó un análisis bivariado por grupo de tratamiento, en el cual, las variables continuas se compararon con la prueba t de Student (previa evaluación de las varianzas) o Mann Whitney, las variables categóricas se compararon con el test de Fisher. La evaluación del perfil de dolor fue realizado mediante una prueba de anova de medidas repetidas teniendo en cuenta los resultados de la escala VAS a las 2, 12 y 24 horas.

Finalmente, se realizó un análisis por intención de tratar, sin exclusión de pacientes. Una p a dos colas menor a 0.05 fue considerada como una diferencia significativa, se reportan los intervalos de confianza del 95%. El análisis de los datos se realizó en Stata/SE 10.

Análisis Univariado.

40 pacientes fueron aleatorizados, 19 (47,5%) pacientes ingresaron al grupo de dexmetomedina y 21 (52,5%) al grupo de remifentanil. En la figura 1 se observa la distribución de hombres y mujeres de la población a estudio.

Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo.



Veinticinco pacientes que corresponden al 62% del grupo eran hombres. La mediana de edad del grupo fue de 66 años (18 – 76), la mediana de edad de los hombres fue de 66 años (39 – 74) sin diferencias significativas con respecto a las mujeres $p=0.589$.

Como parte de la evaluación de ingreso al estudio, se interrogaron los antecedentes patológicos a los pacientes. En la tabla 1 se observa la distribución de frecuencias.

Tabla 1. Distribución de los antecedentes .

Antecedente	No.	Porcentaje.
Hipertensión Arterial	34	85%
Infarto de Miocardio	27	67.6%
Diabetes	5	12.5%
EPOC	1	2.5%
Falla Renal	1	2.5%

Treinta y siete pacientes (92.5%) fueron valorados como ASA III en la valoración preanestésica, 2 (5%) pacientes ASA I y 1 (2.5%) pacientes ASA II.

Treinta y seis (90%) pacientes con diagnóstico al ingreso de enfermedad coronaria, 2 (5%) con diagnóstico de comunicación interauricular, y 2 (5%) con lesiones en válvula mitral.

La fracción de eyección promedio fue de $54,5 \pm 1,1\%$ IC 95% (52,3 – 56,6), sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres $p 0.62$ IC 95% (-3,4 – 5,6).

En la tabla 2 se observan los procedimientos realizados en los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Procedimientos realizados.

Procedimiento	No.	Porcentaje.
RVM* sin CEC**	27	67.5%
RVM con CEC	9	22.5%
Cierre de CIA***	2	5.0%
Plastia Mitral	1	2.5%
Cambio Valvular Mitral	1	2.5%
Total	40	100.0%

*RVM: Revascularización miocárdica, **CEC: circulación extracorpórea, ***CIA: cierre de comunicación interauricular.

Características Intraoperatorias.

En la tabla 3 se describe la frecuencia de uso de medicamentos inotrópicos y vasodilatadores durante el procedimiento.

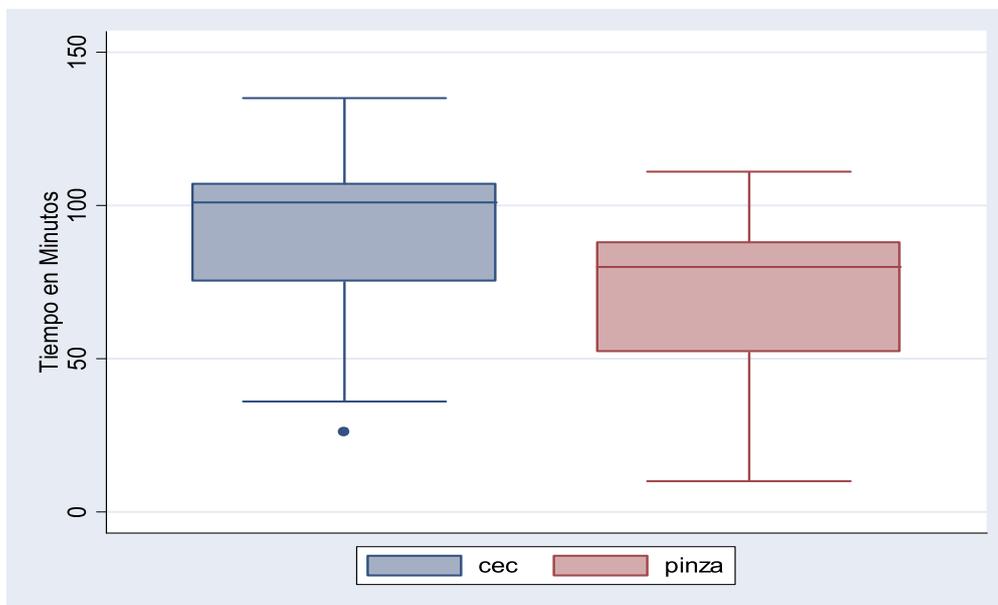
Tabla 3. Frecuencia de uso de medicamentos intraoperatorios.

Medicamento	No.	Porcentaje
Fenilefrina	24	60.0%
Nitroglicerina	16	40.0%
Atropina	10	25.0%
Noradrenalina	7	17.5%
Adrenalina	5	12.5%
Efedrina	5	12.5%

*En ninguno de los pacientes se utilizó Milrinone.

Trece (32,5%) de los pacientes fueron sometidos a procedimientos con circulación extracorpórea, en la figura 2 se describen los tiempos observados.

Figura 2. Tiempos de circulación extracorpórea y pinza.



Promedio de tiempo de circulación extracorpórea $88.8 \pm 32,6$ min (26 – 135), promedio de tiempo de pinza $68,8 \pm 30,4$ min (10 – 111).

Veintinueve pacientes (72,5%) monitorizados con presión venosa central, 11 (27,5%) con presión de arteria pulmonar. Implante de marcapaso en 7 (17,5%) pacientes.

Desenlaces.

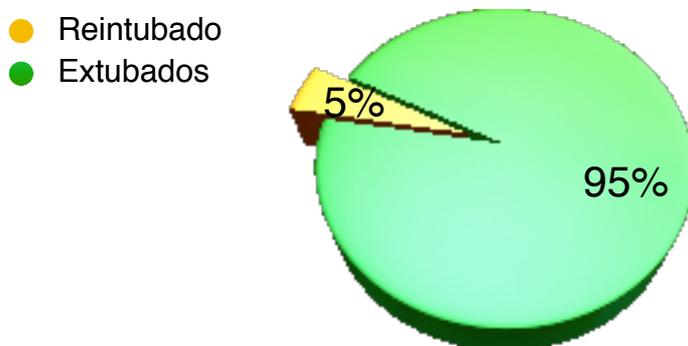
El 85% de los pacientes (34), fueron extubados en salas de cirugía, 6 pacientes extubados en la unidad de cuidados intensivos. La mediana de tiempo de extubación fue de 10,8 minutos (4,8 – 549), la distribución de observa en la figura 3.

Figura 3. Distribución del tiempo de extubación.



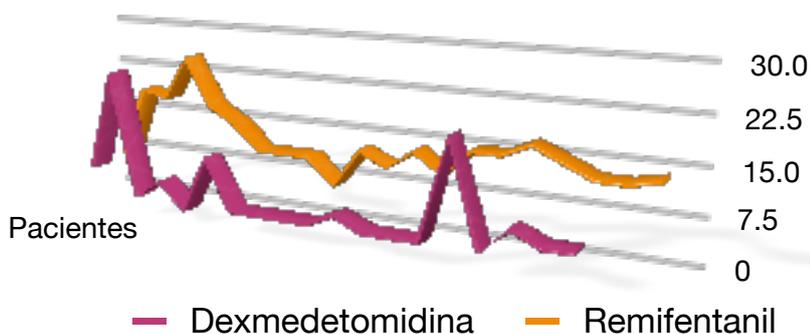
Seis pacientes con valores fuera de los percentiles 5 - 75 (5,5 – 150 minutos). Dos pacientes reintubados por relajación residual, en la figura 4 se observa el porcentaje de reintubación del grupo.

Figura 4. Frecuencia de reintubación.



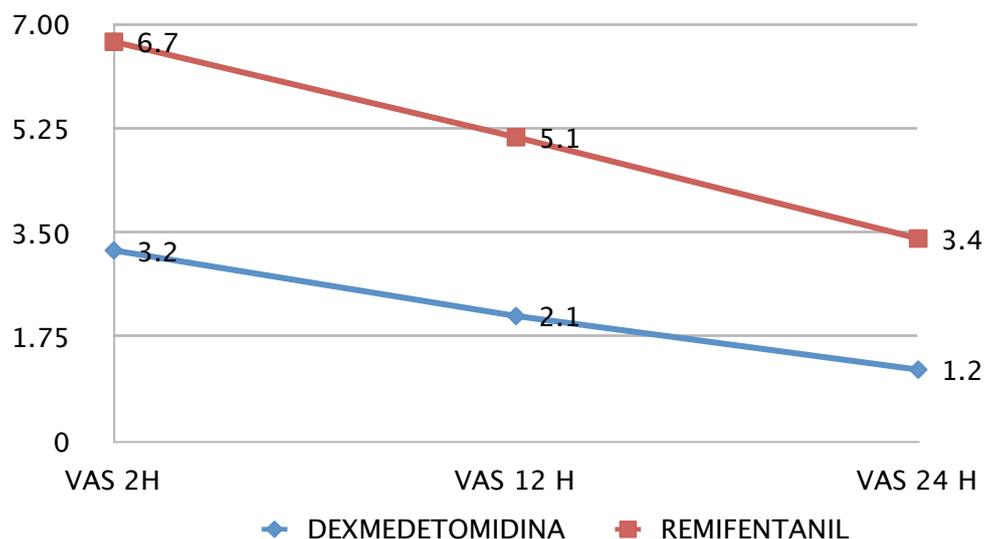
La mediana de consumo de morfina fue de 12 mg (3 – 26), en la figura 5 se observa la distribución del consumo en los pacientes.

Figura 5. Consumo de morfina.



Los resultados de la evaluación con la escala visual análoga se observan en la figura 6, el promedio obtenido a las 2 horas fue de $5 \pm 2,8$ (0 – 9), a las 12 horas $3,6 \pm 2,2$ (0 – 7), a las 24 horas $2,3 \pm 1,9$ (0 – 7).

Figura 6. Evaluación escala VAS 2, 12 y 24 horas.



La mediana de estancia en la unidad de cuidado intensivo fue de 1 día (1 – 3).

Diez pacientes (25%) presentaron náusea y/o vómito en el postoperatorio, 2 pacientes (5%) sangrado postoperatorio que no requirió reintervención. No se presentaron eventos como infarto de miocardio, isquémica o hemorragia cerebral, falla renal, síndrome de dificultad respiratoria o sepsis durante el seguimiento de los pacientes.

Análisis bivariado.

A continuación se presenta el análisis por subgrupo de tratamiento. En las tablas 4 y 5 se observan los resultados de las variables pre, intraoperatorias y los desenlaces.

Tabla 4. Resultados por grupo de tratamiento.

Variable	Dexmedeto	Remifentanil	p =	IC 95%
Preoperatorias				
Masculino n (%)	13 (68.4)	12 (57.1)	0.52	
Edad (mediana)	59	68	0.1	
ASA III n (%)	16 (84.2)	21 (100)	0.3	
HTA* n (%)	14 (73.7)	20 (95.2)	0.08	
IAM** n (%)	11 (57.9)	16 (76.2)	0.3	
EPOC n (%)	1 (5.3)	0	0.48	
Falla Renal n (%)	0	1 (4.8)	0.9	
Diabetes n (%)	2 (10.5)	3 (14.3)	0.1	
FE (%) Media \pm DS	55.5 \pm 1.6	53.6 \pm 1.5	0.4	(-2.5 - 6.2)
Intraoperatorias				
RVM sin CEC n (%)	13 (68.4)	14 (66.7)	0.8	
RVM con CEC n (%)	2 (10.5)	7 (33.3)	0.1	
Tiempo de CEC Media \pm DS	71.2 \pm 13.7	104 \pm 9.3	0.06	(-68.5 - 2.8)
Tiempo de Pinza Media \pm DS	51.5 \pm 12.3	83.6 \pm 8.7	0.052	(-64.6 - 0.42)
Fenilefrina	14 (73.7)	10 (47.6)	0.1	
Nitroglicerina	8 (42.1)	16 (76.2)	0.051	
Atropina	7 (36.8)	3 (14.3)	0.1	

Dexmedetomidina vs. Remifentanil para Anestesia Cardíaca de Tránsito Rápido.

Variable	Dexmedeto	Remifentanil	p =	IC 95%
Noradrenalina	2 (10.5)	5 (23.8)	0.4	
Efedrina	5 (26.3)	0	0.02	

Tabla 5. Desenlaces por grupo de tratamiento.

Desenlaces	Dexmedeto	Remifentanil	p =
T. de Extubación (mediana)	11.7	9.6	0.06
Reintubación n (%)	0	2 (9.5)	0.48
Morfina mg (mediana)	4	15	0.0000
Estancia en UCI (mediana)	1	1	0.1
Nausea y Vomito n (%)	1 (5.2)	9 (42.9)	0.009
Sangrado Pop. n (%)	2 (10.5)	0	0.2

En la figura 7 se observa el resultado del análisis de anova de medidas repetidas comparando las medias de las evaluaciones de la escala visual análoga.

Figura 7. Análisis de las diferencias en la escala visual análoga (VAS) por grupo de tratamiento

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	646.441149	43	15.0335151	12.33	0.0000
grupo	199.975151	1	199.975151	164.00	0.0000
paciente grupo	258.130263	38	6.79290166	5.57	0.0000
momento	146.555297	2	73.2776484	60.10	0.0000
grupo*momento	11.2867409	2	5.64337045	4.63	0.0128
Residual	89.0118421	73	1.2193403		
Total	735.452991	116	6.340112		

Number of obs = 117
 Root MSE = 1.10424
 R-squared = 0.8790
 Adj R-squared = 0.8077

Between-subjects error term: paciente|grupo
 Levels: 40 (38 df)
 Lowest b.s.e. variable: paciente
 Covariance pooled over: grupo (for repeated variable)

Repeated variable: momento

Source	df	F	Regular	H-F	G-G	Box
momento	2	60.10	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
grupo*momento	2	4.63	0.0128	0.0128	0.0139	0.0381
Residual	73					

Huynh-Feldt epsilon = 1.0393
 *Huynh-Feldt epsilon reset to 1.0000
 Greenhouse-Geisser epsilon = 0.9624
 Box's conservative epsilon = 0.5000

Existen diferencias entre las medias obtenidas en la escala VAS en los 3 momentos por el grupo de dexmedetomidina en comparación con el grupo de remifentanil $P=0.038$, en la figura 8 se observa la magnitud de las diferencias.

Figura 8. Promedio de la escala VAS por grupo de tratamiento.

Se realizó un subanálisis separando los pacientes en dos grupos, los que fueron extubados en salas (ultra Fastrack) contra los que fueron extubados en la unidad de cuidado intensivo (Fastrack). Las variables a analizar fueron: tiempo de extubación, evaluación de la escala visual análoga y consumo de morfina.

En la tabla 6 se observa la distribución por los subgrupos y en la figura 8 la mediana de tiempo de extubación.

Tabla 6. Distribución del lugar de extubación por grupo de tratamiento.

Lugar de Extubación	Dexmedetomidina	Remifentanil	Total
Salas de Cx. n (%)	14 (73.7)	20 (95.2)	35 (87.5)
U.C.I. n (%)	5 (26.3)	1 (4.8)	5 (12.5)
Total	19 (100)	21 (100)	40 (100)

Figura 8. Tiempo de extubación por subgrupo .



La mediana de extubación en sala de cirugía fue de 10,4 minutos (4,8 – 17), comparada con la del grupo extubado en la unidad de cuidado intensivo 170 minutos (100 – 549), diferencia estadísticamente significativa $p=0.0001$.

La mediana de tiempo de extubación en minutos comparando los pacientes extubados en sala o uci contra grupo de tratamiento se observa en la tabla 7.

Tabla 7. Tiempo de extubación según el lugar de extubación y el grupo de tratamiento.

Lugar de Extubación	Dexmedetomidina (n=19) Mediana	Remifentanil (n= 21) Mediana	Valor p
Salas Cx. (n=34)	10.8 (5.5 - 15.5)	9.5 (4.8 - 17)	0.43
U.C.I. (n=6)	190 (100 - 549)	100	0.23
Total	11.7 (5.5 - 549)	9.6 (4.8 - 100)	0.06

No se observan diferencias en el tiempo de extubación de los pacientes extubados en sala de cirugía o unidad de cuidado intensivo según el grupo de tratamiento.

La evaluación obtenida por la escala VAS por lugar de extubación y grupo de tratamiento se presenta en la tabla 8 y figura 9, en la figura 10 se observan las diferencias por grupo de tratamiento y subgrupo de extubación.

Figura 9. Diferencias en la evaluación de la escala visual análoga (VAS) entre el grupo extubado

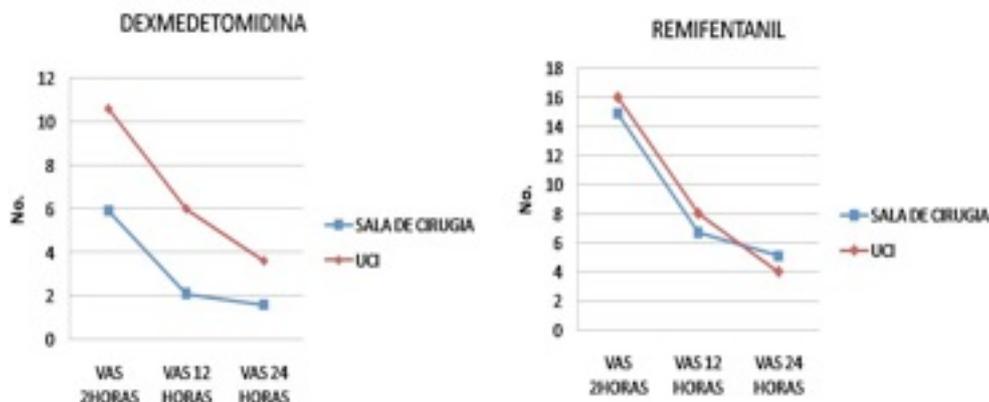


Tabla 8. Resultados promedio de escala VAS por subgrupo de extubación y grupo de tratamiento.

GRUPO DE TRATAMIENTO	DEXMEDETOMIDINA (n= 19)			REMIFENTANIL (n= 21)		
	Media ±D S			Media ±D S		
LUGAR DE EXTUBACION	VAS 2 HORAS	VAS 12 HORAS	VAS 24 HORAS	VAS 2 HORAS	VAS 12 HORAS	VAS 24 HORAS
SALA DE CIRUGIA (n= 36)	5,9 ± 5,3	2,1 ±1,2	1,6 ± 1,4	14,9±4,1	6,7±1,9)	5,1±1,3
UCI (n= 4)	10,6±5,7	6± 2,1	3.6±2,4	16	8	4

Figura 10. Análisis de la diferencia de promedios por subgrupo y grupo de tratamiento.

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	657.589987	47	13.9912763	12.40	0.0000
grupo	130.500869	1	130.500869	115.65	0.0000
lugar	43.605571	1	43.605571	38.64	0.0000
paciente grupo lugar	183.063313	37	4.9476571	4.38	0.0000
momento	61.2521403	2	30.6260701	27.14	0.0000
grupo*lugar*momento	22.4355783	6	3.73926304	3.31	0.0063
Residual	77.8630047	69	1.12844934		
Total	735.452991	116	6.340112		

Number of obs = 117
 Root MSE = 1.06228
 R-squared = 0.8941
 Adj R-squared = 0.8220

Between-subjects error term: paciente|grupo|lugar
 Levels: 40 (37 df)
 Lowest b.s.e. variable: paciente
 Covariance pooled over: grupo|lugar (for repeated variable)

Repeated variable: momento

Source	df	F	Regular	H-F	G-G	Box
momento	2	27.14	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
grupo*lugar*momento	6	3.31	0.0063	0.0063	0.0069	0.0312
Residual	69					

Huynh-Feldt epsilon = 1.0809
 *Huynh-Feldt epsilon reset to 1.0000
 Greenhouse-Geisser epsilon = 0.9723
 Box's conservative epsilon = 0.5000

La diferencia de los promedios de la escala visual análoga obtenidas por el grupo extubado en sala de cirugía (Ultra fastack) en comparación con los pacientes extubados en la unidad de cuidado intensivo por grupo de tratamiento son diferentes, siendo mayor en los del grupo de remifentanil. $p= 0.03$.

En la tabla 9 se observa la mediana de morfina de los subgrupos por lugar de extubación comparados por el grupo de tratamiento.

Tabla 9. Consumo de morfina por lugar de extubación y grupo de tratamiento

Lugar de Extubación	Dexmedetomidina (n=19) Mediana	Remifentanil (n= 21) Mediana	Valor p
Salas Cx. (n=36)	4	14.5	0.0000
U.C.I. (n=4)	8	16	0.37
Total	4	15	0.0000

Existen diferencias en el consumo de morfina de los pacientes extubados en sala de cirugía comparando el grupo de dexmedetomidina versus remifentanil.

Discusión de los resultados con base en los objetivos

- Los pacientes en el grupo de dexmedetomidina presentaron evaluaciones más bajas en la escala visual análoga sobre la percepción del dolor en comparación con el grupo de remifentanil.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en las características pre o intraoperatorias entre los grupos de tratamiento, lo que los hace comparables, a excepción de la efedrina, la cual fue usada con mayor frecuencia en el grupo de dexmedetomidina. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de medicamentos inotrópicos o vasodilatadores
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de extubación, o en la proporción de reintubación entre los grupos de tratamiento.
- La mediana de consumo de morfina fue significativamente más elevada en el grupo de Remifentanil, $p = 0.000$.
- No hubo diferencias en el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos entre los dos grupos.

Discusión.

La Dexmedetomidina es un α_2 agonista que presenta unos efectos clínicos bastante favorables en el ámbito de la cirugía cardíaca, puesto que sus efectos a nivel del sistema cardiovascular están dados principalmente por la disminución del tono simpático al inhibir la secreción de noradrenalina, lo cual da como resultado una adecuada disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Además de otros efectos favorables tales como un estado de sedación sin depresión respiratoria, y un efecto analgésico moderado, hacen que este fármaco haya sido recientemente introducido en el área de cirugía cardiovascular, sin embargo no ha sido considerado como una alternativa al remifentanil para la anestesia cardíaca de tránsito rápido, y solo se ha mencionado como un fármaco coadyuvante al remifentanil y al propofol en un reporte de caso publicado por el Dr Matsumoto K. y colaboradores en el año 2008 ²².

Los resultados de este estudio muestran que tanto la dexmedetomidina como el remifentanil pueden ser una buena alternativa para la anestesia cardíaca de tránsito rápido y ultrarápido, pues no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de extubación en salas, el cual fue de 10.8 minutos (5.5 - 15.5) para la dexmedetomidina, y de 9.5 minutos (4.8 - 17) para el remifentanil. Estos tiempos de extubación están dentro de los rangos considerados como tránsito ultrarápido o de extubación en salas y concuerdan con los descritos para el remifentanil como lo muestra el estudio de Jan Bruceck¹⁸, quien demostró que con la utilización de remifentanil se podían extubar más del 90% de los pacientes durante los primeros 10 minutos después del cierre de la herida quirúrgica. Este estudio incluyó 547 pacientes que recibieron remifentanil durante cirugía cardíaca como una alternativa a los protocolos clásicos de extubación temprana, en los cuales se considera necesaria la utilización de anestesia epidural torácica para cumplir con estos objetivos.

El 96% de los pacientes fueron extubados durante las primeras 6 horas del posoperatorio, y de estos el 87.5% fueron extubados en salas, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto al lugar de extubación. No se presentaron

diferencias estadísticamente significativas con respecto al uso de drogas vasopresoras, vasodilatadoras e inotrópicas a excepción del uso de efedrina, la cual fue más utilizada en el grupo de pacientes tratados con dexmedetomidina. Este mayor uso de efedrina puede atribuirse a los efectos hemodinámicos que produce la dexmedetomidina, los cuales se manifiestan como bradicardia e hipotensión, siendo la efedrina una buena opción para contrarrestar estos efectos, debido a la secreción indirecta de catecolaminas endógenas que producen una disminución del bloqueo alfa adrenérgico.

En el estudio los pacientes tratados con dexmedetomidina presentaron una disminución estadísticamente significativa en cuanto al dolor postoperatorio, medido con la escala visual analoga de dolor durante las primeras 24 horas, y por ende también se observó una disminución en el consumo de morfina, siendo de 4mg para el grupo de dexmedetomidina y de 15 mg para el grupo de remifentanil ($p=0-0000$). Adicionalmente se vio una menor incidencia estadísticamente significativa de náusea y vómito posoperatorio. Estos beneficios han sido ampliamente descritos sobre todo en el campo de la cirugía bariátrica, donde la extubación temprana en los pacientes obesos generalmente con apnea obstructiva del sueño es el objetivo principal de la técnica anestésica, para la cual la dexmedetomidina ha demostrado reducir los requerimientos de opioides tanto en el periodo intraoperatorio como en el periodo postoperatorio inmediato, disminuyendo de esta manera el riesgo de depresión ventilatoria, náuseas y vómito causados por estos.^{26 - 29} Esto puede explicarse por el efecto que tiene la dexmedetomidina sobre los receptores α_2 a nivel del locus ceruleus en el sistema nervioso central, lo que lleva a una disminución de la producción de AMPc e histamina, con una subsecuente modulación de la propagación de estímulos dolorosos.³¹

Las técnicas de tránsito rápido en cirugía cardíaca surgieron en la década de los años 90 ante la necesidad de acortar la estancia hospitalaria y en las unidades de cuidado intensivo de estos pacientes, sin comprometer su seguridad, como una medida que presenta un impacto económico favorable en los sistemas de salud a nivel mundial. En nuestro estudio la estancia promedio en la unidad de cuidado intensivo fue de 24 horas la cual es comparable con lo reportado en la literatura internacional tal como lo describe el

Universidad del Rosario / Fundación Cardio Infantil.

Dr. Svircevic³¹ en un cohorte retrospectivo de 7989 pacientes, donde la utilización de técnicas anestésicas de tránsito rápido basadas en el uso de opioides de acción ultra corta o a bajas dosis (fentanil a dosis menores a 10 mcg/kg) , mostró ser una práctica segura en cirugía cardíaca al no aumentar la mortalidad ni el riesgo de complicaciones teniendo un impacto importante en la reducción de costos (53%). Este estudio generó un editorial en el cual se postuló que el tránsito rápido en cirugía cardíaca debe considerarse en la actualidad como un “Global standard of Care”³² .

En nuestro estudio no se presentaron fallecimientos ni complicaciones mayores en ninguno de los dos grupos de tratamiento, lo que permite sugerir que tanto la técnica convencional de utilización de opioides ultracortos, como la administración de dexmedetomidina son seguras y no aumentan el riesgo de morbilidad de los pacientes, aunque es claro que no podemos confirmar esto de una manera estadísticamente significativa ya que no contamos con una muestra representativa para este objeto.

Un paciente en el grupo de dexmedetomidina presentó un episodio de asistolia durante la esternotomía, el cual fue manejado con un marcapaso, se continuó con la cirugía y fue extubado al final de la misma en la sala de operaciones, sin ninguna consecuencia neurológica. Este evento puede ser explicado por una disminución del tono simpático y un aumento del tono parasimpático causado por la dexmedetomidina, así como una respuesta autonómica abrupta del paciente ante el estímulo quirúrgico. En la actualidad existe un caso descrito de una paciente de 57 años sometida a una timectomía, a la cual se le administró una infusión de dexmedetomidina presentando asistolia durante la esternotomía y que respondió a la aplicación de una dosis de adrenalina³³.

Una de las limitantes más importantes del estudio es que a pesar de ser aleatorizado el uso de las drogas dexmedetomidina y remifentanil no fue cegado al anestesiólogo y esto se debe a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que estos tienen, lo que obliga a que el médico encargado conozca cuál es el medicamento que se está

utilizando. Las dosis y el tiempo en el cual se debían suspender fueron previamente especificadas en el protocolo. Por otro lado la escala visual análoga de dolor fue aplicada a las 2, 12 y 24 horas posteriores al ingreso del paciente a la UCI. No se realizó una evaluación en el momento inmediato al ingreso en la U.C.I., dado que los autores consideraron que los pacientes con dexmedetomidina no estarían en capacidad de referir de una manera confiable su dolor, debido su estado de sedo-analgésia.

A nuestro saber este es el primer estudio en la literatura en el cual se utiliza la dexmedetomidina como el agente principal en una técnica de anestesia cardíaca de tránsito rápido, demostrando ser tan seguro y eficaz como el remifentanil en la extubación temprana de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con una disminución del dolor posoperatorio, y el consumo de morfina durante las primeras 24 horas.

BIBLIOGRAFIA

1. Douglas W Wilmore, Henrik Kehlet; Recent advances: Management of patients in fast track surgery BMJ 2001;322;473-476.
2. Cheng DC; Fast-track cardiac surgery: economic implications in postoperative care. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:72–9.
3. Engelman RM. Mechanisms to reduce hospital stays. Ann Thorac Surg 1996;61(suppl 2):S26 –9.
4. Silbert SB, Santamaria JD, O'Brien JL, et al. Early extubation following coronary artery bypass surgery. Chest 1998;113:1481–8.
5. Cheng DC, Karski J, Peniston C, et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:755– 64
6. Ravi U. Pande, MD,2,4 Nader D. Nader, MD, PhD; Fast-Tracking Cardiac Surgery,.TheHeart Surgery Forum #2003-21309.6 (4), 2003. www.hsforum.com/vol6/issue4/2003-21309.html.
7. London MJ, Shroyer AL, Jernigan V, et al. Fast-track cardiac surgery in a department of veterans affairs patient population. Ann Thorac Surg 1997;64:134–41.
8. Arom KV, Emery RW, Peterson RJ, et al. Cost-effectiveness and predictors of early extubation. Ann Thorac Surg 1995;60:127–32.
9. Westaby S, Pillai A, Parry A, et al. Does modern cardiac surgery require conventional intensive care? Eur J Cardiothorac Surg 1993;7:313– 8.
10. Fabio Guarracino, Roberto De Stefani, Claudio Zussa and Elvio Polesel;Anesthetic Management is a Major Determinant of Early Extubation After Elective Cardiac Surgery:Chest 1998;114;348-
11. Varon F, Franco G. Ventilación Mecánica no invasiva, Capítulo Sedación en ventilación mecánica no invasiva; Primera edición 2008, Distribuna; 227 - 239.

12. Cheng DC, Karski J, Peniston C, et al. 1996. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 85:1300-10.
13. Engoren MC, Kraras C, Garzia F. 1998. Propofol-based versus fentanylisoflurane-based anesthesia for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:177-81.
14. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. 2001. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 93:859-64.
15. Cheng DC. Fast track cardiac surgery pathways: early extubation, process of care, and cost containment. *Anesthesiology* 1998;88:1429 –33.
16. Royse CF, Royse AG, Soeding PF. Routine immediate extubation after cardiac operation: a review of our first 100 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1326 –9.
17. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. 1993. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77:1031-40.
18. Peter Jan Brucek, Zbynek Straka, Tomas Vanek, Martin Jares; Less Invasive Cardiac Anesthesia: An Ultra–Fast-Track Procedure Avoiding Thoracic Epidural Analgesia *The Heart Surgery Forum* #2003-71502;6 (6), 2003 Online address: www.hsforum.com/vol6/issue6/2003-71502.html.
19. Mukhtar, Ahmed M. MD *; Obayah, Eman M. MD +; Hassona, Amira M. The Use of Dexmedetomidine in Pediatric Cardiac Surgery *Anesthesia & Analgesia*. 103(1):52-56, July 2006.
20. Snapir, Amir, Posti, Jussi, Kentala, Erkki, Koskenvuo, Juha, Effects of Low and High Plasma Concentrations of Dexmedetomidine on Myocardial Perfusion and Cardiac Function in Healthy Male Subjects. *Anesthesiology*. 105(5):902-910, November 2006.
21. BUT, A. K.; OZGUL, U.; ERDIL, F.; GULHAS, N.; TOPRAK, H. I.; DURMUS. Effect of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 50(10):1207-1212, November 2006.
22. Shahbaz R. Arain, MD, René M. Ruehlow, The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153–8.

23. [Matsumoto K](#), [Yanagita W](#), [Miki S](#). Ultra fast-track anesthesia with operating room extubation in a patient undergoing OPCABG by combination of propofol-remifentanil-dexmedetomidine. *Masui*. 2008 Feb;57(2):206-8.
24. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:741– 745.
25. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114:742–752.
26. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86:331– 345.
27. Ramsay MA. Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. *J Clin Anesth* 2006; 18:452.
28. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18:24–28.
29. Dominic S. Carollo, Bobby D. Nossaman and Usha Ramadhyani. Dexmedetomidine: a review of clinical applications.; *Current Opinion in Anesthesiology* 2008, 21:457–461.
30. Coursin, Douglas B. MD; Coursin, Drew B. et al. Dexmedetomidine; *Current Opinion in Critical Care*. 7(4):221-226, August 2001.
31. Vesna Svircevic, Fast-Track Anesthesia and Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study of 7989 Patients; *Anesthesia and Analgesia*; Vol. 108, No. 3, 729 - 33 March 2009.
32. Brendan S. Silbert. Is Fast-Track Cardiac Anesthesia Now the Global Standard of Care?. *Editorial* Vol. 108, No. 3, 689 - 92, March 2009.
33. Ingersoll-Weng E., Manecke Gerard, Dexmedetomidine and Cardiac Arrest, *Anesthesiology* 2004; 100: 738-739.

Anexo 1

Instrumento de Recolección.

Aleatorizado: Si No

Grupo: R: D:

1. Datos de Identificación:

H.C: _____

Sexo: F: M:

Nombre: _____ Edad: _____

Urgencia: Programada:

ASA:

Diagnostico: _____

Cirugia: _____

Datos Pre operatorios:

Fracción de Eyección: _____ EPOC Diabetes: Falla Renal:

IAM: HTA:

Monitoreo: PVC: PAP: Marcapaso:

Tiempo de Extubación:

Extubación en Salas: Extubación en U.C.I.

Reintubación: Si: No:

Causa: _____

2. Drogas:

Droga	Si	No
Fenilefrina		
Atropina		
Adrenalina		
Noradrenalina		
Milrinone		
Nitroglicerina		

3. Analgesia

Consumo de Morfina durante las 6 primeras postoperatorias (en miligramos)

Vas 2h Vas 12h Vas 24h Nausea y Vomito:

4. Tiempos:

Hora de Ingreso a Salas:

Hora de Salida de Salas:

Tiempo de C.E.C.:

Tiempo de Pinza:

Estancia en UCI:

Dia de Ingreso:

Dia de Egreso:

5. Complicaciones.

IAM: Daño neurológico: Falla Renal: SDRA:

Sangrado: Sepsis:

Anexo 2

PRESUPUESTO

GASTO	CANTIDAD	COSTO
Remifentanil Ampollas	30	Col\$1,346,130
Dexmedetomidina Ampollas	30	Col\$2,614,680
Papelería	1	Col\$400,000
Asesoría Metodológica	1	Col\$1`000,000
Análisis Estadístico	1	Col\$700,000
Imprevistos	1	Col\$1,000,000
Total		Col\$8`046.810

ANEXO 3

Formato de Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

**“DEXMEDETOMIDINA VS REMIFENTANIL EN FAST TRACK (TRANSITO RAPIDO)
DURANTE CIRUGIA CARDIACA”.**

Investigadores Principales:

Dr. Juan Camilo Giraldo
Anestesiólogo
Fundación Cardio-Infantil
Universidad del Rosario
Calle 163^a # 13B-60
Teléfono: 679 11 40

Dr. Felix Ramón Montes
Anestesiólogo
Fundación Cardio-Infantil
Universidad del Rosario
Calle 163^a # 13B-60
Teléfono: 679 11 40.

Dr. Germán Franco
Anestesiólogo
Fellow de Anestesia Cardio torácica.
Fundación Cardio-Infantil
Universidad del Rosario
Calle 163^a # 13B-60
Teléfono: 679 11 40

Co-Investigadores:

Dr. Juan Pablo Umaña
Cirujano Cardio Vascular
Fundación Cardio Infantil
Universidad del Rosario

Los Anestesiólogos de la Fundación Cardio Infantil están buscando maneras de agilizar el transito de los pacientes que son sometidos a cirugía cardiaca es por ello que hemos decidido comparar dos drogas (el remifentanil y la dexmedetomidina) que teóricamente permiten lograr este objetivo; sin embargo es importante determinar cual permite lograr la agilización del proceso.

Descripción del estudio:

Para la realización de su intervención quirúrgica, es necesario administrar anestesia general, lo cual implica la necesidad de colocar un tubo en la traquea que permita ventilar sus pulmones mientras usted se encuentra dormido y relajado.

En el siguiente estudio pretendemos comparar dos drogas el remifentanil un analgésico opioide muy potente y de corta acción pero que produce depresión ventilatoria, es decir que mientras el medicamento ejerza su efecto el paciente no podrá respirar espontáneamente, sin embargo esta droga tiene un perfil de eliminación predecible que nos asegura que al final del procedimiento quirúrgico ya no hay concentraciones de dicho medicamento, permitiendo la extubación de una manera segura y rápida. El otro medicamento a estudiar es la dexmedetomidina un agonista alfa que tiene propiedades analgésicas y sedantes que no produce depresión de la ventilación razón por la cual permite una extubación temprana con la ventaja de mantener sus propiedades analgésicas por un periodo más largo durante el posoperatorio.

Si usted decide participar será asignado de manera aleatoria (al azar) en uno de los dos grupos y recibirá una técnica anestésica cuyos objetivos principales sean la extubación y la recuperación temprana.

Riesgos y beneficios:

A parte de los riesgos asociados al la cirugía a la cual usted va hacer sometido, no existe algún riesgo adicional al ser incluido en el estudio pues ambas drogas han demostrado ser seguras en cirugía cardiaca. Entre los beneficios, el más importante es una agilización en el proceso de recuperación pues ese objetivo estará planteado desde el inicio del proceso de su cirugía.

Privacidad:

Al igual que en la totalidad de su tratamiento médico, el personal que participa en el estudio respetara su intimidad. Su historia clínica es confidencial. Su nombre y demás datos no serán proporcionados a personas no autorizadas.

Derecho de interrumpir el estudio:

La decisión de participar en el estudio es voluntaria: Los médicos que toman parte en su realización salvaguardarán en todo momento su bienestar y velaran porque tenga el mínimo de molestias. Usted es libre de no participar en el estudio, si decide hacerlo esta en plena libertad para interrumpirlo en cualquier momento. Cualquiera de esas decisiones no afectara adversamente su cuidado médico.

Preguntas:

Los investigadores responsables del estudio son los doctores Juan Camilo Giraldo y Germán Franco. Si tiene alguna pregunta ellos están capacitados y dispuestos a responderla.

Este protocolo ha sido leído y aprobado por el comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardio-Infantil. Cualquier duda o inquietud puede también ser comunicada al comité, a las personas y teléfonos que aparecen adelante.

He leído y entendido la descripción del estudio y estoy satisfecho con la información obtenida. He decidido voluntariamente participar en el mismo:

Nombre del paciente: _____
Identificación: _____ Teléfono: _____
Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del Investigador: _____
Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo: _____
Identificación: _____ Teléfono: _____
Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo: _____
Identificación: _____ Teléfono: _____
Firma: _____ Fecha: _____

