



Dexmedetomidina vía nasal en colecistectomía laparoscópica

Dexmedetomidine intranasally in laparoscopic cholecystectomy

Dr. Ylián Ramírez-Tapia,* Dra. Laura Silva-Blas,*

Dr. Ricardo Cebrián-García,* Dr. Fiacro Jiménez-Ponce†

Citar como: Ramírez-Tapia Y, Silva-Blas L, Cebrián-García R, Jiménez-Ponce F. Dexmedetomidina vía nasal en colecistectomía laparoscópica. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (1): 10-14. <https://dx.doi.org/10.35366/108616>

RESUMEN. Introducción: la dexmedetomidina es un adyuvante en el manejo anestésico perioperatorio y si se administra por vía nasal las dosis requeridas tienen mínimos efectos secundarios. **Material y métodos:** ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con anestesia general, comparando la dexmedetomidina intranasal (1 µg/kg de peso ideal) contra placebo, se comparó el efecto analgésico postoperatorio por medio de la escala visual análoga del dolor (EVA) y el consumo de opioides transanestésico. El análisis estadístico se realizó con t de Student y exacta de Fisher. **Resultados:** se incluyeron 54 pacientes aleatorizados en dos grupos: dexmedetomidina y control. El 81.5% de los sujetos fueron mujeres, no se encontró diferencia entre los grupos en las variables demográficas. La media de la calificación EVA a los 60 minutos para el grupo dexmedetomidina fue (2.89 ± 1.9), estadísticamente inferior comparada contra el grupo control (5.78 ± 2.3) (p < 0.0001). El consumo de opioides para dexmedetomidina fue (0.424 ± 0.074 µg/h) estadísticamente menor al control (0.697 ± 0.136 µg/h) (p < 0.0001) con un tamaño del efecto de Cohen de 250%. **Conclusiones:** disminución significativa en EVA y en el consumo de opioides con el uso de dexmedetomidina intranasal en colecistectomía laparoscópica.

ABSTRACT. Introduction: dexmedetomidine is a useful adjuvant agent in the perioperative anesthetic management associated to nasal administration with minimum adverse effects. **Material and methods:** a randomized, controlled, double blind, clinical trial was carried out in elective patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with general anesthesia. Aim of this study was to compare the postoperative analgesic effect through visual analogue scale (VAS) and the perioperative opioid consumption. Dexmedetomidine was administered intranasally (1 µg/kg dose) versus placebo. Statistical analysis was realized through student t and Fisher Test. **Results:** 54 patients were randomized in two groups: dexmedetomidine vs control. Not significant differences were found between both groups in demographic variables but 81.5% were women. Mean of VAS score at 60 minutes was significantly inferior (2.89 ± 1.9) versus control group (5.78 ± 2.3) (p < 0.0001). Mean of opioids consumption in dexmedetomidine group (0.424 ± 0.074 µg/h) was significant minor of control group (0.697 ± 0.136 µg/h) (p < 0.0001). Size effect through Cohen test was 250%. **Conclusion:** statistically decrease in VAS and in opioid consumption was observed using dexmedetomidine nasally in laparoscopic cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

Dexmedetomidina (DEXME) es un estero-isómero derivado imidazólico de la medetomidina, agonista α_2 -adrenérgico (α_2 -A) superselectivo. Estos receptores están acoplados a la proteína G en el *locus coeruleus* ocasionando que se hiperpolaricen y disminuya la liberación de norepinefrina^(1,2). Produce efectos similares a otros agonistas α_2 -A como: sedación, ansiólisis, analgesia y simpaticólisis⁽³⁻⁶⁾. La DEXME disminuye los requerimientos de opioide durante el período anestésico, y los requerimientos de agentes anestésicos inhalados⁽⁵⁻⁷⁾. Su

acción analgésica se debe a inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios en la médula espinal, donde existe gran número de receptores α_2 -adrenérgicos. Estimula además receptores cerebrales y periféricos. Inicialmente aumenta la presión arterial por estímulo de receptores α_2 -A postsinápticos vasculares. El descenso de la frecuencia cardíaca es de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores. Posteriormente, la disminución de la frecuencia cardíaca se debe a una depresión simpática de origen central⁽⁸⁻¹⁰⁾. La administración intravenosa de DEXME ha sido ampliamente documentada^(6,8-15), por lo que su uso como coadyuvante es habitual.

Palabras clave:
dexmedetomidina,
colecistectomía, dolor.

Keywords:
dexmedetomidine,
cholecystectomy, pain.

* Servicio de Anestesiología.
† Servicio de Neurocirugía.

Hospital General de México
«Dr. Eduardo Liceaga»,
Ciudad de México.

Correspondencia:
Dr. Fiacro Jiménez-Ponce
E-mail: fiacrojimenez@yahoo.com

Recibido: 27-05-2022
Aceptado: 25-08-2022



La DEXME ha mostrado que produce una rápida y efectiva sedación. La biodisponibilidad por vía nasal es de 81.8% con un rango de 72-92%^(3,7,9,16).

Yuen y colaboradores demostraron la eficacia de la DEXME vía intranasal a dosis de 1 a 2 µg/kg como medicación preanestésica con sedación entre 45 a 60 minutos⁽³⁾. La aplicación intranasal de DEXME como coadyuvante en la analgesia y sedación intraoperatoria ha sido ampliamente explorada en pediatría^(1,3,16,17). Aunque ya existe un reporte previo sobre el uso de DEXME nasal en cirugía laparoscópica en el año 2008, el diseño metodológico es discutible⁽¹⁸⁾. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la aplicación de DEXME intranasal sobre la calificación del dolor con la escala visual análoga del dolor (EVA) en el postoperatorio, así como el consumo transanestésico de opioides y la estabilidad cardiovascular entre dos grupos de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y cegado en los quirófanos centrales del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Se incluyeron pacientes de 20 a 50 años de edad, de ambos sexos, con una calificación ASA I-II, quienes fueron programados para colecistectomía laparoscópica, se excluyeron pacientes con antecedentes de adicciones, con alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones neurológicas y aquellos con diagnóstico de dolor crónico. Los pacientes se asignaron a cada grupo por medio de una tabla de números aleatorios, a un grupo se le administró DEXME vía nasal (grupo dexmedetomidina) y al otro solución fisiológica (grupo control). La DEXME se preparó en una jeringa de insulina con la dosis equivalente a 1 µg/kg de peso ideal de acuerdo al índice Broca (para mujeres peso = talla-105 y para hombres peso = talla-100). La aplicación nasal se realizó una hora antes de llevar a los pacientes a quirófano sobre alguna de las narinas a 10 mm del poro nasal. Al grupo control se le administró de manera similar un volumen equivalente de solución fisiológica. En quirófano todos los pacientes fueron monitorizados con electrocardiografía (ECG), tensión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación periférica de oxígeno (SpO₂), y se evaluaron con la escala de sedación de Ramsay. Todos los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada con una medicación preanestésica que incluyó la administración intravenosa de ranitidina 50 mg y ketorolaco 30 mg. La inducción se realizó con sufentanil 0.5 µg /kg de peso, propofol 1.5 mg/kg de peso, bloqueo neuromuscular con rocuronio 0.6 mg/kg de peso. El mantenimiento de la anestesia se realizó con oxígeno a 2 litros por minuto, desflurano 6-7 volúmenes%, sufentanil en perfusión continua intravenosa que se inició

a un ritmo de 0.005 µg /kg/min y se ajustó de acuerdo con la respuesta hemodinámica de cada paciente, la perfusión se suspendió 30 minutos antes de terminar la cirugía. La analgesia postoperatoria fue intravenosa con ketorolaco de 30 mg cada 8 horas y como medicación de rescate se administró tramadol 0.5 mg/kg.

Este estudio fue aprobado por los comités de ética en investigación y de investigación (DI/12/203/4/34). Cada paciente expresó su libre voluntad de participar mediante la firma del consentimiento informado.

El análisis demográfico se realizó con medidas de tendencia central y dispersión y el inferencial se realizó tanto por la prueba t de Student para variables discretas como por la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes quienes fueron aleatorizados en dos grupos, 27 en el grupo control y 27 en el grupo dexmedetomidina como se muestra en el esquema CONSORT (Figura 1). El 81.5% de los sujetos fueron del sexo femenino. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las variables demográficas (Tabla 1). La distribución de los sujetos según la clasificación ASA fue similar en ambos grupos (Tabla 2). Se observó una diferencia significativa en el dolor con la EVA entre

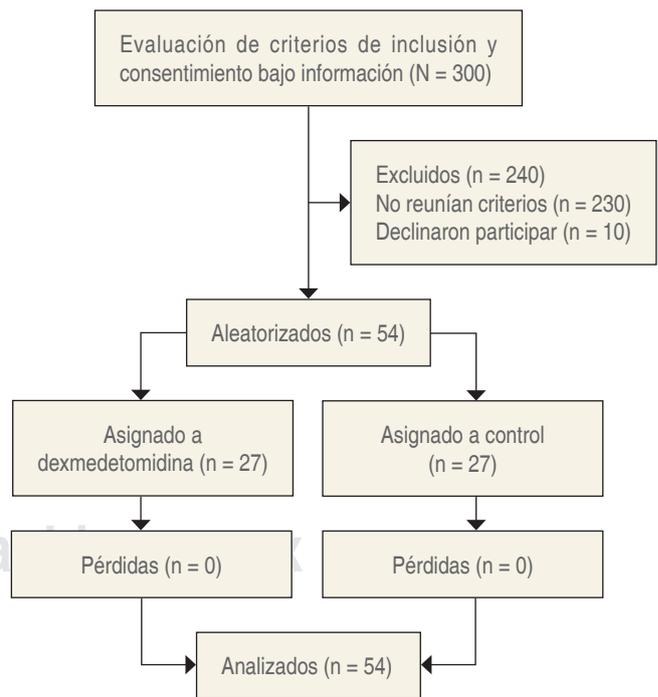


Figura 1: Esquema CONSORT sobre la distribución de los sujetos de investigación desde la población blanco hasta los sujetos analizados.

Tabla 1: Descripción general de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio.

	Dexmedetomidina	Control	p*
Edad (años)	39.1 ± 9.47	39.8 ± 9.73	0.800
Talla (cm)	158.37 ± 6.35	157.15 ± 7.47	0.859
Peso (kg)	69.9 ± 10.76	69.4 ± 12.40	0.520
IMC (kg/m ²)	28.03 ± 5.046	28.21 ± 5.639	0.900

Valores expresados en media ± desviación estándar.
* Prueba t de Student. IMC = índice de masa corporal.

Tabla 2: Distribución de los grupos según la ASA.

Clasificación ASA	Dexmedetomidina	Control	Total
I	22	23	45
II	5	4	9
Total	27	27	54

ASA = clasificación del estado físico de la *American Society of Anesthesiologists*.
Sin diferencia entre los grupos.

ambos grupos al salir del quirófano ($p = 0.02$), a los 60 minutos ($p = 0.0001$) y no a las 24 horas de postoperatorio ($p = 0.05$) (Tabla 3). En cuanto al consumo de opioides, se encontró una diferencia significativa de sufentanil con una $p < 0.0001$ (Tabla 4). Se calculó un tamaño del efecto de Cohen de 250%. La FC y la TA sistólica mostraron una diferencia significativa a los 60 minutos del postoperatorio con una $p < 0.0001$. La media del tiempo anestésico fue de 92 ± 16 minutos para el grupo dexmedetomidina y de 85 ± 18 minutos para el control. Se encontró una diferencia significativa de pacientes con escala de Ramsay 2 o más entre el grupo dexmedetomidina (92.6%) en comparación con el grupo control (25.9%) ($p < 0.0001$).

EL grupo control presentó mayor frecuencia de temblor a los 60 minutos en comparación con los del grupo dexmedetomidina ($p < 0.0001$). En la sequedad de mucosas no se observaron diferencias significativas.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron que la DEXME por vía intranasal a $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ disminuye 60.88% el consumo de opioides transoperatorios. Disminuye la calificación EVA entre el grupo dexmedetomidina y el grupo control al salir del quirófano Δ (diferencia) de 0.77 ($p < 0.02$); a los 60 minutos Δ 2.89 ($p < 0.001$) y a las 24 horas Δ 0.89 ($p < 0.05$).

Adicionalmente no se observaron efectos adversos hemodinámicos significativos en el grupo dexmedetomidina.

Se ha elaborado una tabla comparativa de los resultados publicados por cuatro autores y los obtenidos en este estudio (Tabla 5). La aplicación intranasal de 1.0 a $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso de DEXME ha sido ya utilizada en adultos para cuatro indicaciones: colecistectomía, laringoscopia, cirugía endoscópica de senos paranasales e histerectomía⁽¹⁸⁻²¹⁾. El rango de disminución del dolor fue de 1.36 a 2.89 puntos de la escala EVA si se compara contra el grupo que utilizó placebo. Sólo en otro estudio y en éste se observó una disminución del estado de ansiedad de los pacientes a su llegada al quirófano desde 26.8 hasta 67.7% del total de los pacientes que se premedicaron con este adyuvante. En cinco ensayos clínicos se han premedicado con DEXME a 140 pacientes y sólo en el estudio de Wu se encontraron cambios importantes de bradicardia, hipotensión o hipertensión en el grupo donde la dexmedetomidina se administró por vía intravenosa^(9,11,12,15,21).

Este estudio presenta aún un número reducido de observaciones. Sin embargo, la suma del total de pacientes estudiados en diferentes trabajos alcanza ya casi dos centenas y nos da una mayor aproximación a la eficacia y seguridad del uso intranasal. De acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas, el pico de acción de la DEXME se encuentra entre los 40 y 60 minutos⁽¹⁶⁾ y perdura hasta 60 minutos después de terminado el procedimiento quirúrgico. La ausencia prácticamente total de efectos cardiovasculares por vía intranasal en comparación con la vía intravenosa muy probablemente es debida a la ruta que la dexmedetomidina sigue desde su entrada por la mucosa nasal, sin causar los efectos adversos ya mencionados. Se podría hipotetizar que su aplicación intranasal es más segura que otras vías como la intravenosa o intratecal. Sería

Tabla 3: Evaluación del dolor mediante EVA.

EVA	Dexmedetomidina	Control	p
Al salir de quirófano	0.33 ± 0.62 [0-2]	1.1 ± 1.5 [0-8]	0.02
A los 60 min en PO	2.89 ± 1.9 [0-8]	5.78 ± 2.3 [0-9]	0.0001
A las 24 horas en el PO	3.52 ± 1.5 [2-8]	4.41 ± 1.7 [2-8]	0.05

Valores expresados en media ± desviación estándar [mínimo-máximo].
EVA = escala visual análoga del dolor. PO = postoperatorio.

Tabla 4: Diferencia en la media de la concentración plasmática de opioide ($\mu\text{g}/\text{h}$).

Grupos	n	Media ± DE	EE
Dexmedetomidina	27	0.424815 ± 0.0745948	0.0143558
Control	27	0.697778 ± 0.1363066	0.0262322

t de Student ($p < 0.0001$). DE = desviación estándar. EE = error estándar.

Tabla 5: Se presenta la información de cinco autores sobre las dosis de administración de dexmedetomidina intranasal y sus efectos sobre el dolor (Δ diferencia de la escala visual análoga del dolor), sobre la ansiedad (Δ Máx) y cardiovasculares (CV).

Autor	Año	Indicación	Dosis intranasal ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Placebo (n)	DEXME (n)	Δ Máx EVA	Δ en ansiedad	Efectos CV	Observaciones
Vega ¹⁸	2008	Colecistectomía	1	20	20	1.36	NA	Sin diferencias entre ambos grupos	NA
Tang ¹⁹	2015	Endoscopia de senos	1.5	30	30	2	NA	NA	Reducción de IL-6, IL-8 y TNF- α
Lu ²⁰	2016	Laringoscopia	1	41	40	0	26.80%	< en DEXME (taquicardia e hipertensión arterial)	NA
Wu ²¹	2016	Histerectomía	1 y 2	27	60 (26 a 1 y 28 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	< 2 con DEXME	NA	El grupo IV de DEXME requirió significativamente atropina	4 grupos placebo, DEXME 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, DEXME 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, DEXME IV > efecto analgésico a los 60 minutos de postoperatorio
Ramírez	2022	Colecistectomía	1	27	27	2.89	67.70%	Sin diferencias entre ambos grupos	

DEXME = dexmedetomidina. NA = no accesible. IL = interleucina. TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.

interesante realizar un estudio sobre si el rinencéfalo podría estar involucrado en la ruta que este fármaco sigue desde la mucosa nasal hasta el tallo cerebral. Es sabido que existen las conexiones y que los efectos cardiovasculares de bloqueo

adrenérgico pudieran ser mediados más bien por los receptores extracraniales. Con los resultados encontrados en este estudio y los ya reportados por otros autores es muy probable que el uso nasal de la dexmedetomidina se seguirá extendiendo.

REFERENCIAS

- Alfonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current roll in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:118-133.
- Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidine, a promising drug. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:407-420.
- Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LH. A double-blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 2007;105:374-380.
- Nesek-Adam V, Mrcic V, Smiljanic A. Specific Anesthetic Management in laparoscopic surgery. *Lijec Vjesn.* 2004;126:22-25.
- Grewal A. Dexmedetomidine: a new avenue. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27:297-302.
- Tang C, Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J Pain Res.* 2017;10:1899-1904.
- Lirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:825-831.
- Pérez-Guillé MG, Toledo-López A, Rivera-Espinoza L, Alemon-Medina R, Murata C, Lares-Asseff I, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2018;123:716-723.
- Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, Sheng Y, Standing JF, Kwok PCL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth.* 2018;120:960-968.
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.
- Liu HC, Lian QQ, Wu FF, Wang CY, Sun W, Zheng LD, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine after short intravenous infusion in Chinese children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42:201-211.
- Bielka K, Kuchyn L, Babych V, Martyshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during Laparoscopic Cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18:44. doi: 10.1186/s12871-018-0508-6.
- ParK JK, Cheong SH, Lee KM, Lim SH, Lee JH, Cho K, et al. Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:436-440. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.436.
- Bhagat N, Yunus M, Karim HM, Hajong R, Bhattacharyya P, Sing M. Dexmedetomidine in attenuation of haemodynamic response and dose sparing effect on opioid and anaesthetic agents in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy a randomized study. *J Clin Diag Res.* 2016;10:UC01-UC05. doi: 107860/JCDR/2016/21501.8815.
- Yoo H, Lirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1197-1207. doi: 10.1007/s00228-015-1913-0.
- Wang CY, Ihmsen H, Hu ZY, Chen J, Ye XF, Chen F, et al. Pharmacokinetics of intranasally administered dexmedetomidine in Chinese children. *Front Pharmacol.* 2019;10:756. doi: 10.3389/fphar.2019.00756.
- Lirola T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen JP, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2012;108:460-468.
- Vega R, Sepúlveda P, Quiroga M, Rodríguez G, Reyes C, Laporte A. Dexmedetomidina nasal en colecistectomía laparoscópica. *Rev Chil Anestesia.* 2008;37:143-163.

19. Tang C, Huang X, Kang F, Chai X, Wang S, Yin G, et al. Intranasal dexmedetomidine on stress hormones, inflammatory markers, and postoperative analgesia after functional endoscopic sinus surgery. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:939431. doi: 10.1155/2015/939431.
20. Lu C, Zhang LM, Zhang Y, Ying Y, Li L, Xu L, et al. Intranasal dexmedetomidine as a sedative premedication for patients undergoing suspension laryngoscopy: a randomized double-blind study. *PLoS One.* 2016;11:e0154192. doi: 10.1371/journal.pone.0154192.
21. Wu X, Hang LH, Wang H, Shao DH, Xu YG, Cui W, et al. Intranasally administered adjunctive dexmedetomidine reduces perioperative anesthetic requirements in general anesthesia. *Yonsei Med J.* 2016;57:998-1005. doi: 10.3349/ymj.2016.57.4.998.