

# Eficacia y seguridad de dexmedetomidina y morfina en la medicación anestésica pediátrica: Asociadas a índice bispectral.

<sup>1</sup>Hugo Arturo Olmos-Padilla. <sup>2</sup>Ana Ruth Hernández-Cervantes. <sup>3</sup>Luis Raymundo Bañales-Martínez.

<sup>1</sup>Residente de anestesia pediátrica. <sup>2</sup>Investigador responsable. <sup>3</sup>Asesor metodológico.

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. UMAE. IMSS.

## Resumen

Los medicamentos anestésicos administrados durante el periodo de preinducción disminuyen la respuesta general al estrés, llevando al niño a una sedación óptima la cual genera cierto grado de confort. El análisis bispectral es una variable derivada del electroencefalograma que mide los efectos hipnóticos de los agentes anestésicos y sedantes en el cerebro.

**Objetivo.** Determinar la eficacia y seguridad de la administración de dexmedetomidina y morfina en la preinducción anestésica pediátrica, determinado por el índice bispectral.

**Material y métodos.** Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple. Se estudiaron 120 niños, divididos en dos grupos: El grupo A con 59 niños, recibieron dexmedetomidina 2 µg/kg vía oral y el grupo B con 61 niños, recibieron morfina 100 µg/kg vía oral. Se realizó monitoreo inicial no invasivo de signos vitales cada cinco minutos: tensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, oximetría y frecuencia cardiaca con trazo electrocardiográfico continuo y cuantificación del índice bispectral. Se registró el nivel de sedación asociado con las escalas de *Haupt* y *Ramsay*. Se midieron los cambios hemodinámicos y eventos adversos. Se utilizó estadística inferencial con chi cuadrada para proporciones y *t* de *Student* para diferencia de medias inter grupos, prueba de *t* pareada para diferencia intragrupos.

**Resultados.** Las diferencias en la presión arterial se presentaron a los 15 minutos ( $p=0.006$ ) y a los 20 minutos ( $p=0.009$ ). El índice bispectral con dexmedetomidina disminuyó hasta el 10%, mientras que para morfina disminuyó en promedio 4.7% ( $p=0.339$ ). En la escala de *Ramsay* se tuvo una diferencia significativa a los 10 minutos ( $p=0.000$ ), a los 15 minutos ( $p=0.000$ ), a los 20 minutos ( $p=0.000$ ) y hasta los 25 minutos ( $p=0.027$ ). La escala de *Haupt* presentó una diferencia significativa estadísticamente

y clínicamente desde los 20 minutos ( $p=0.036$ ), a los 25 minutos ( $p=0.020$ ).

**Conclusión.** Ambos medicamentos fueron efectivos y seguros en la medicación anestésica. La dexmedetomidina presentó un efecto más rápido y más profundo que morfina, ya que disminuyó los niveles del índice bispectral hasta en un 10%.

**Palabras clave.** Dexmedetomidina, midazolam, índice bispectral, anestesia pediátrica.

## Abstract.

Anesthetic drugs administered during the period of preinduction diminish general response to stress, leading the child to an optimal sedation which generates a degree of comfort. Bispectral analysis is a variable for electroencephalogram measuring the hypnotic effects of the anesthetic and sedative agents in the brain.

**Objective.** To determine the efficacy and safety of the administration of dexmedetomidine and morphine in the pediatric anesthetic preinduction, determined by the bispectral index.

**Material and methods.** Randomized, single blind clinical trial. We studied 120 children, divided into two groups: Group A with 59 children, received dexmedetomidine 2 µg/kg oral and group B with 61 children, received 100 µg/kg oral morphine. We were monitoring initial noninvasive of vital signs every five minutes: blood pressure, temperature, respiratory rate, oximetry and heart rate with continuous electrocardiographic stroke and quantification of the bispectral index. The level of sedation was associated with scales *Haupt* and *Ramsay*. Hemodynamic changes and adverse events were measured. Inferential statistic with chi square proportion was used and *t* of *Student* for difference of mean inter groups, test of paired

difference t intragrupos.

**Results.** Significant differences in arterial pressure arose after 15 minutes ( $p = 0.006$ ) and 20 minutes ( $p = 0.009$ ). The modification on the bispectral index with dexmedetomidine was reduced to 10%, while for morphine was decreased in 4.7% ( $p = 0.339$ ). In the Ramsay scale, there was a significant difference from 10 minutes ( $p = 0.000$ ), 15 minutes ( $p = 0.000$ ), 20 minutes ( $p = 0.000$ ) and up to 25 minutes ( $p = 0.027$ ). Houpt scale had a significant difference statistically and clinically from the 20 minutes ( $p = 0.036$ ), 25 minutes ( $p = 0.020$ ).

**Conclusion.** Both drugs were effective and safe in the anaesthetic medication. Dexmedetomidine presented an effect faster and deeper than morphine, since it decreased the bispectral index 10%.

**Key words.** Dexmedetomidine, midazolam, bispectral index, pediatric anesthesia.

## Introducción

La intervención quirúrgica en el niño se caracteriza por mantener un cierto grado de ansiedad, y constituye una fuente de estrés psicológico. La ansiedad preoperatoria puede generar nocivas repercusiones en el manejo anestésico, que desencadena en el organismo la reacción general al estrés, que implica una descarga de catecolaminas, generando una hiperactividad simpática, hipermetabolismo, cambios neuroendocrinos (elevación del cortisol, acetilcolinesterasa, glucagón, aldosterona, vasopresina, prolactina, hormona antidiurética, resistencia a la insulina, alteraciones hidroelectrolíticas, descenso del potasio sérico, retención hídrica, y modificaciones inmunológicas), que afectan la estabilidad anestésica del paciente<sup>1,2</sup>. La medicación durante el periodo de preinducción es muy importante, ya que disminuye la respuesta al estrés. El índice bispectral (BIS) es un parámetro procesado del electroencefalograma (EEG) que mide los efectos hipnóticos de los agentes anestésicos y sedantes en el cerebro. Se trata de un algoritmo calculado empíricamente en base a los cambios en el patrón de EEG acordes con la profundidad de sedación o anestesia en los pacientes<sup>3</sup>.

La medicación anestésica tiene como objeto yugular la ansiedad preoperatoria del paciente, de tal forma que,

en la sala quirúrgica, el paciente se encuentre en un estado ideal de sedación que facilite su manejo anestésico<sup>5</sup>. Estas condiciones ideales de sedación son obligatorias ante cualquier paciente que será sometido a una intervención quirúrgica<sup>6</sup>. Los pacientes pediátricos pueden tener cambios variados durante la inducción anestésica cuando no están medicados previamente<sup>7,8</sup>. Varios estudios han demostrado que la medicación previa reduce el nivel de conciencia y puede ser evaluado<sup>9,10</sup>. Lumley menciona que la ansiedad provocada en los niños como consecuencia de una falta de medicación previa por lo cual demuestra la disminución de la ansiedad con la medicación previa a la inducción anestésica<sup>11</sup>. El paciente pediátrico requiere una atención especial, ya que por inmadurez psicológica no tiene el poder adaptativo de un adulto ante la amenaza que representa una intervención quirúrgica<sup>12,13</sup>.

La ansiedad se define como la relación particular entre el individuo y el entorno, el cual es evaluado por el individuo como amenazante o desbordante de sus recursos y que pone en peligro su bienestar<sup>14</sup>. La ansiedad presente en el ser humano oscila desde una respuesta adaptativa hasta un trastorno incapacitante. Es decir que bajo condiciones normales, mejoran el rendimiento y la adaptación. La respuesta a la ansiedad es impredecible, puede movilizar a la persona para evitar el riesgo, sin embargo puede llegar a límites impresionantes generando reacciones paralizantes<sup>15</sup>.

Cada persona, según su predisposición biológica o psicológica, se muestra más vulnerable o susceptible a unos u otros síntomas. La respuesta del niño a la ansiedad está determinada por la forma familiar aprendida de enfrentamiento de conflictos o niveles de respuesta familiar al estrés. Un niño ansioso, experimenta una sensación general de aprehensión afectiva, de la que se desconoce el origen preciso, pudiendo influir en el curso de la enfermedad que padezca<sup>15</sup>.

La respuesta de ansiedad en los niños hospitalizados varía con la edad y el sexo, así como con el tiempo de hospitalización u hospitalizaciones previas. El mayor nivel de ansiedad se presenta sobre todo en niños pequeños. Niveles elevados de ansiedad en el período preoperatorio, pueden estar asociados a consecuencias médicas, psicológicas y sociales negativas.<sup>15</sup> Una adaptación emocional ineficaz frente

al estrés preoperatorio determina un riesgo quirúrgico adicional, de origen psicológico y psiquiátrico, que debería ser evaluado junto con los demás factores de riesgo<sup>16</sup>.

Uno de los rasgos distintivos de las reacciones emocionales anormales frente al estrés quirúrgico es el mal manejo de la ansiedad, de lo que se desprende la necesidad de su adecuada evaluación y control con psicofármacos y otras medidas terapéuticas. La medicación anestésica debe ser óptima para evitar complicaciones transoperatorias y postoperatorias<sup>16</sup>. Las principales consecuencias médicas que pueden presentarse secundarias a elevados niveles de ansiedad preoperatoria son: una inducción anestésica intempestiva, disminución de las defensas contra infección, aumento en el consumo de anestésicos en el período intraoperatorio así como aumento en los requerimientos analgésicos en el período postoperatorio<sup>16,17</sup>.

En el niño las consecuencias psicológicas pueden perdurar a largo plazo, aun cuando el niño ha retornado a su hogar, estas consecuencias puede ser el reinicio de enuresis, dificultad para alimentación, apatía, ansiedad, irritabilidad y disturbios del sueño, falta de atención en la escuela, pudiendo presentar consecuencias sociales, tales como indisciplina y falta de cooperación con los profesionales de la salud<sup>17</sup>.

Un niño hospitalizado es aquel que es internado por presentar un estado físico alterado o comprometido, de comienzo repentino que amenaza su vida o debido a una cirugía planificada, o bien un niño que ingresa al hospital por un accidente que requiere tratamiento inmediato. Ante esto, el niño no tiene los elementos de madurez psicológicos para enfrentar el miedo que le genera la comprensión del dolor físico y la agresión que representa, estar rodeado de desconocidos que le agraden con agujas y procedimientos invasivos constantemente<sup>17</sup>.

Un buen control de la ansiedad preoperatoria, permite disminuir la incidencia de inestabilidad cardiovascular, arritmias cardíacas durante la anestesia y la cirugía, además favorece una recuperación más rápida en el postoperatorio, reduciendo o evitando los trastornos del comportamiento que se observan en algunos pacientes, sobre todo en este grupo vulnerable de niños. Algunos trastornos del comportamiento se

pueden manifestar en forma de desorientación, agresividad, requerimientos excesivos de analgesia, conductas psicóticas, hipocinesia, aislamiento e incluso conductas regresivas, lo que produciría un aumento en la morbimortalidad perioperatoria<sup>18</sup>.

A menudo, la permanencia en el hospital de los pacientes pediátricos es breve, aunque algunos niños o adolescentes con enfermedades crónicas o terminales permanecen por varias semanas o meses en el hospital. El niño hospitalizado sometido a intervención quirúrgica presenta una serie de respuestas de ansiedad que interfieren en forma negativa no sólo en su comportamiento durante la estancia hospitalaria sino también en su comportamiento tras la alta médica<sup>19</sup>.

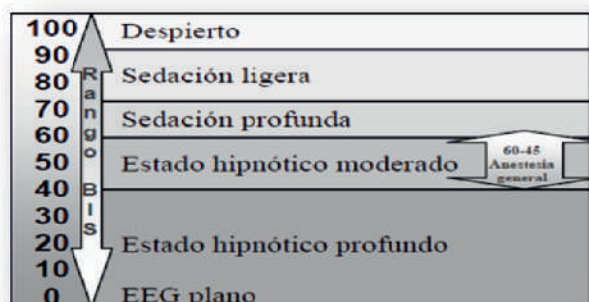
El BIS es un método no invasivo que estima la actividad eléctrica cerebral mediante el análisis de las frecuencias de las ondas del EEG. El resultado de este análisis es una cifra que va de 0 a 100, donde 100 implica que el paciente está despierto y cero que el EEG es plano. El EEG es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas que componen la corteza cerebral. El BIS se basa en un algoritmo derivado de la señal procesada del EEG que traduce el nivel de profundidad hipnótica o de sedación, a un número adimensional comprendido entre 0 a 100. Existe una correlación estrecha entre este valor numérico y el nivel de hipnosis del paciente<sup>20</sup>.

Durante la medicación anestésica, deben emplearse métodos de monitorización, para evaluar la profundidad sedante lograda, El BIS ha sido una buena opción para evaluar el nivel de sedación, validada desde hace años en la población adulta. Los valores óptimos que deberá tener un paciente sedado serán de entre 60 a 80. Por lo que con la medicación anestésica debe esperarse un descenso del valor del BIS a dosis dependiente<sup>20,21</sup>. En general una cifra de BIS cercana a 80 reflejan un estado de buena sedación, el estado hipnótico moderado puede encontrarse en 60, pero si se trata de una hipnosis profunda su valor puede ser hasta de 40 (Figura 1).

Los agentes utilizados para la medicación anestésica, producen una reducción dosis dependiente en el flujo sanguíneo cerebral y de la tasa de metabolismo cerebral, estos cambios pueden ser monitorizados a partir de los valores del BIS. Se acepta que el inicio de la sedación comienza cuando el valor de BIS baja a 90 o

menos. Numerosos reportes confirman que el 30 al 60% de los niños que no reciben medicación anestésica, se resisten a la colocación de mascarilla facial, haciendo más laboriosa y comprometida la inducción de la anestesia inhalada<sup>5</sup>. En la (figura 1) se muestra una guía sobre los parámetros del BIS<sup>22</sup>.

Figura 1. Guía de escala de valores de BIS



El BIS es un software que aborda parámetros como cifra, tiene un desfase de 15-30 segundos y se actualiza cada segundo. A su vez, una tasa de supresión que es el porcentaje de tiempo de los últimos 63 segundos, y un Índice de calidad de señal mientras más alta más confiable. El BIS descompone el EEG y cuantifica el nivel de sincronización de la señal, asociando dos parámetros: la amplitud y la frecuencia, y trae como resultado una descripción más completa del complejo electroencefalográfico<sup>23</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la utilización de BIS como método de monitorización anestésica desde 1996, se trata de un método cuantitativo que establece valores de 100 para una actividad cerebral consiente y valores de sedación optima de 60 a 80<sup>9,10</sup>.

Por tanto el BIS es el resultado del procesamiento digital del EEG, monitoriza la inducción y profundidad sedante o el efecto hipnótico frente a los anestésicos administrados, los cuales activan o aumentan la actividad de los receptores tipo A ácido gamaminobutírico (GABA-A). Solo ketamina poseen efectos negativos sobre estos receptores, resaltando su acción sobre los receptores *n-metil-d-aspartato* (NMDA). La activación de los receptores tipo NMDA aumenta más la liberación de la norepinefrina mientras que en los tipos GABA-A predomina más la acetilcolina, aunque los dos neurotransmisores se conocen como sustancias generadoras de la vigilia<sup>24,25</sup>. Con los datos

existentes actualmente, no se podría recomendar el uso del BIS en niños menores de un año de edad, debido a su inmadurez cerebral. Después de esta edad el BIS resulta altamente benéfico<sup>14,20</sup>.

Los fármacos hipnóticos, sedantes o anestésicos actúan sobre las membranas neuronales y pueden tener diversos comportamientos en función a la integridad de los receptores<sup>20</sup>. El monitoreo BIS durante la medicación anestésica, puede mostrar la efectividad de dexmedetomidina y morfina como fármacos ideales para la sedación del paciente pediátrico<sup>26,27</sup>. Actualmente estos dos fármacos muy utilizados para procedimientos invasivos en pediatría, como dexmedetomidina agonista del receptor adrenérgico alfa 2, que proporciona sedación y analgesia, sin depresión respiratoria, durante la cual los pacientes pueden responder y cooperar. Y la morfina que produce sedación y analgesia por su efecto agonista de los receptores opiáceos  $\mu$ , y en menor grado los kappa en el sistema nervioso central<sup>3,4</sup>.

Los receptores o sitios de acción de la dexmedetomidina se localizan en el sistema nervioso central y periférico a nivel de los ganglios autonómicos en sitios presinápticos y pos sinápticos<sup>28</sup>. Se han identificado tres subtipos de receptores alfa 2-adrenérgicos: alfa 2A, alfa 2B y alfa 2C con una afinidad y homología entre ellos de 70 a 75%. Se encuentran distribuidos en diversas estructuras del organismo con diferentes densidades. Se ha sugerido que cada uno es responsable de respuestas específicas<sup>29</sup>. El efecto simpaticolítico de los alfa 2-agonista a nivel central es mediado por los receptores alfa 2A-adrenérgicos, que se concentran en el área *pontina* del locus cerebeloso, un punto clave en la inervación adrenérgica del cerebro anterior que modula la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca interviene en la regulación del estado de alerta. De aquí se derivan sus efectos adversos que son sedación, bradicardia y por consiguiente hipotensión sin pérdida del esfuerzo respiratorio<sup>28,29</sup>. Los receptores alfa 2C tienen un papel relevante en la modulación del estado de ansiedad. La dexmedetomidina es clínicamente efectiva como terapia única y primaria para producir sedación<sup>29,30,31</sup>.

*Urriola* y asociados reportan que la biodisponibilidad de la dexmedetomidina por vía sublingual es de 82%, con una concentración plasmática máxima alcanzada a

los 90 minutos, con un tiempo de latencia de 10-15 minutos. La biodisponibilidad por vía oral es de 16% con una concentración plasmática máxima alcanzada a las dos horas y un tiempo de latencia entre 30 y 50 minutos<sup>28,30</sup>. La principal desventaja descrita sobre el uso de la dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos; aunque en los niños no se han reportado alteraciones hemodinámicas importantes; sólo se ha descrito bradicardia severa en un paciente bajo tratamiento con digoxina<sup>31,32</sup>.

La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina, es un opioide agonista, utilizado en la anestesia. Se trata de un polvo blanco, cristalino, inodoro y soluble en agua con un peso molecular 758.83. Su mecanismo de acción está relacionado con la existencia de receptores estereoespecíficos opioides presinápticos y posinápticos en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos. Su acción se manifiesta por una hiperpolarización neuronal con supresión de la descarga espontánea y respuestas evocadas. Los opioides también interfieren en el transporte transmembrana de iones calcio y actúa en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación del neurotransmisor. El efecto primario de la morfina se manifiesta en el SNC y órganos que contienen músculo liso. Produce analgesia, euforia, sedación, disminución de la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez en los miembros, sequedad de boca, prurito y su efecto más peligroso es la depresión respiratoria<sup>33</sup>. La duración de acción es de cuatro horas.

También existen escalas de evaluación sobre la profundidad sedante, buscan encontrar la profundidad de sedación lograda. Algunas intentan incluir conductas o comportamientos evaluables en combinación con la profundidad sedante. Dos de las más conocidas son: La escala Ramsay<sup>5,6</sup> (cuadro 1) evalúa el nivel de sedación<sup>35</sup>. La escala de *Haupt* (cuadro 2) trata de evaluar la conducta observable en el niño, a la par de la sedación. Este estudio tiene por objeto mostrar los valores BIS obtenidos durante la administración de dexmedetomidina vs morfina en el periodo de preinducción en el paciente pediátrico<sup>4</sup>. El estudio fue aprobado por el comité local de investigación y ética en salud con el número 1302 de la UMAE. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.

**Cuadro 1. Escala de Ramsay**

Parámetro
<b>Nivel 1 Paciente agitado, ansioso o inquieto.</b>
<b>Nivel 2 Paciente cooperador, orientado y tranquilo.</b>
<b>Nivel 3 Dormido con respuesta a órdenes.</b>
<b>Nivel 3 Dormido con respuesta a órdenes.</b>
<b>Nivel 4 Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.</b>
<b>Nivel 5 Dormido con respuesta sólo al dolor.</b>
<b>Nivel 6 No tiene respuestas.</b>

**Cuadro 2. Escala de Haupt que Evalúa la conducta observable en el niño, a la par de la sedación.**

Parámetros	Puntuación
<b>1. Valoración del sueño</b>	
Despierto	4
Somnoliento, desorientado	3
Dormido, fácil de despertar	2
Dormido difícil de despertar	1
<b>2. Valoración del movimiento</b>	
No movimiento	4
Movimiento intermitente que no afecta al tratamiento	3
Movimiento continuo que afecta el tratamiento	2
Movimiento violento que interrumpe el tratamiento	1
<b>3. Valoración del llanto</b>	
No llanto	4
Llanto intermitente	3
Llanto continuo o persistente	2
Llanto histérico	1
<b>4. Evaluación total del procedimiento</b>	
Excelente, no interrumpido	6
Muy bueno, interrumpido imitadamente	5
Bueno, alguna dificultad, pero todo el tratamiento terminado	4
Regular, mucha dificultad pero todo el tratamiento terminado	3
Malo, tratamiento parcial	2
Interrumpido	1

## Material y método

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, en donde ingresaron 120 pacientes, de tratamiento farmacológico para medicación anestésica, en el periodo de diciembre del 2012 a marzo del 2013. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo A, formado por 59 pacientes el cual recibió dexmedetomidina 2 µg/kg vía oral, el grupo B integrado por 61 pacientes, recibió morfina 100 µg/kg vía oral con sabor a cereza. Previo a la administración de cualquiera de los dos medicamentos, se obtuvieron

signos vitales basales, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, oximetría y BIS. Y se obtuvo la primera lectura de signos basales. Después de la administración del fármaco la evaluación clínica fue cada 5 minutos, incluyendo los mismos parámetros descritos, además de los efectos adversos como bradicardia, bradipnea, náuseas, vómito, hipotensión o hipoxia. Se correlacionaron las escalas de *Ramsay* y *Houpt* con el grado de sedación.

El análisis estadístico fue: para variables cualitativas se realizó a través de frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se realizó primero con medias y desviaciones estándar debido a la curva de distribución simétrica de los datos, para la estadística inferencial se utilizó Chi cuadrada para proporciones de variables cualitativas, para el análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó *t* de *Student* debido a la curva de distribución simétrica de los datos numéricos, para la diferencia de medias intragrupos se utilizó *t* pareada, y finalmente se determinó los efectos colaterales de los medicamentos a través de riesgo relativo. Se consideró diferencia estadísticamente significativa, intervalo de confianza de 95% y un error alfa de 0.05.

## Resultados

Las características clínicas demográficas se presentan en el (Cuadro 3). Los dos grupos fueron similares en edad, peso, talla, género y ASA. En relación con los cambios hemodinámicos (presión arterial) encontramos diferencias significativas de grupos, en el minuto 15 y 20, ( $P=0.006$ ) y ( $P=0.009$ ) respectivamente (Cuadro 4). Con respecto a la frecuencia cardiaca y a la frecuencia respiratoria, no hubo diferencias significativas en todo el estudio, aunque se observó menor frecuencia cardiaca en el grupo de dexmedetomidina (Cuadro 5). La saturación de oxígeno tampoco presentó diferencias. En cuanto a la medición del BIS, la administración de dexmedetomidina disminuyó en 10% de su valor inicial, y en un menor tiempo, siendo en promedio de (91). Mientras que la morfina lo disminuyó en promedio 4.7%, con una ( $p=0.339$ ) (Gráfica 1).

Los resultados de las escalas clínicas reportaron los siguientes datos.

La escala de *Ramsay* presentó diferencia significativa, tanto estadística como clínicamente desde los 10

minutos. A los 15 minutos se observó un valor de ( $p=0.000$ ), a los 20 minutos se observó un valor de ( $p=0.000$ ), y a los 25 minutos un valor de ( $p=0.027$ ). La escala de *Hount* presentó una diferencia significativa a los 20 minutos, con un valor de ( $p=0.036$ ), a los 25 minutos, observamos un valor de ( $p=0.020$ ), gráfica 2. Finalmente se presentan los efectos adversos, no siendo significativos y sin tener ninguna consecuencia o repercusión clínica importante (Cuadro 3). Ningún paciente presentó bradicardia en la Unidad de Recuperación.

**Cuadro 3: Características clínicas demográficas**

Variables	Dexmedetomidina <i>n</i> = 59	Morfina <i>n</i> = 61	Valor de <i>p</i>
Edad (años) media $\pm$ DS	8.25 $\pm$ 3.3	8.07 $\pm$ 3.2	0.699
Peso (gramos) media $\pm$ DS	30.5 $\pm$ 15.1	29.6 $\pm$ 0.352	0.352
Talla (metros) media $\pm$ DS	1.22 $\pm$ 0.17	1.23 $\pm$ 0.18	0.589
Género masculino <i>n</i> (%)	30 (51)	34 (55)	0.591
Género femenino <i>n</i> (%)	29 (49)	27 (45)	0.591
ASA I <i>n</i> (%)	39 (66)	32 (52)	0.129
ASA II <i>n</i> (%)	20 (34)	29 (48)	0.129

Medición del BIS

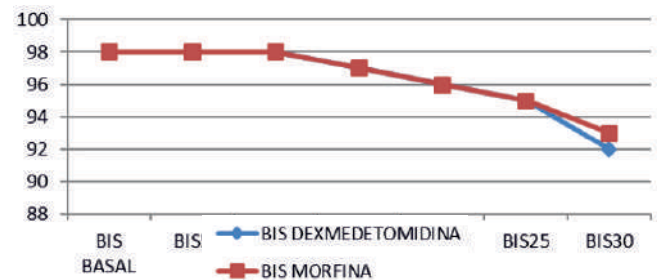
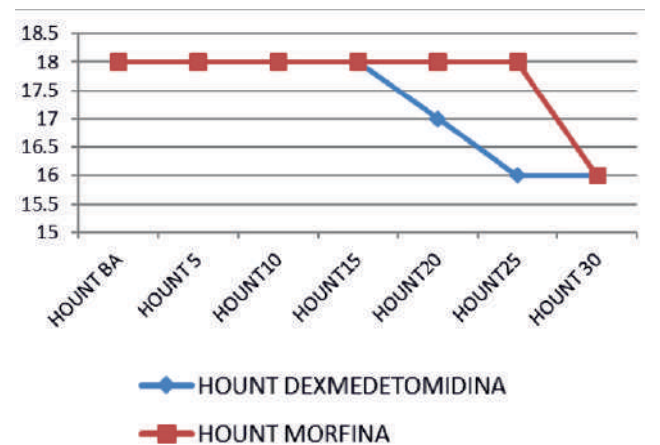


Gráfico 2. Valor de Hount



## Discusión

Hasta antes de la década de los 90's, la profundidad de la hipnosis se evaluaba por parámetros totalmente clínicos, uno de los más importantes era el movimiento del paciente, la respuesta a órdenes, la apertura de los ojos, el reflejo corneal, el tamaño y reactividad pupilar, la sudoración y el lagrimeo. La infradosificación de anestésicos puede desencadenar un episodio de despertar intraoperatorio (DIO) y además acompañarse de estimulación del sistema nervioso simpático como taquicardia, hipertensión arterial aumento de hormonas del estrés y aumento del consumo del oxígeno. Por otro lado, la administración de una dosis excesiva de anestésicos puede provocar náuseas y vómitos, retrasar el despertar y la recuperación del paciente y aumentar los costos del procedimiento, así como un aumento de la morbilidad a mediano plazo asociado a anestesia profunda. Para determinar la dosis adecuada de los diferentes anestésicos, se han utilizado tradicionalmente signos vitales como la tensión arterial, frecuencia cardiaca, tamaño y reactividad pupilar, piloerección, sudoración y sialorrea.

Sin embargo su valor puede verse afectado por distintos fármacos o técnicas anestésicas, el movimiento puede verse afectado por los relajantes musculares, las pupilas por los opioides, la sudoración por las variaciones térmicas, etc. La monitorización tradicional puede ayudar a determinar la profundidad anestésica, informándonos de la aparición de cambios hemodinámicos o respiratorios, sin embargo durante la anestesia pueden producirse grandes variaciones hemodinámicas o respiratorias y no necesariamente relacionadas con el nivel de hipnosis. Estos parámetros también pueden ser influenciados por fármacos de uso habitual, como los anticolinérgicos, antihipertensivos, betabloqueadores, etc.

El creciente interés por disminuir la incidencia de DIO ha proporcionado la aparición de nuevos aparatos de medición, que a través del análisis de la actividad eléctrica cerebral puede aproximarnos a una evaluación del estado de hipnosis del paciente, evitando de esta manera la complicación del recuerdo consciente intraoperatorio.

El BIS es un método validado para monitorización de la actividad eléctrica cerebral en la medicina humana, se relaciona con la actividad cerebral consciente o durante

la administración de fármacos, por lo cual es un método eficaz para evaluar la profundidad sedante de un fármaco específico.<sup>8-10,20,21</sup> Cualquier fármaco sedante actúan en función a la relación dosis dependiente del flujo sanguíneo cerebral y de la tasa de metabolismo cerebral, recordando que estas condiciones son diferentes en el niño en relación al paciente adulto.<sup>10,11</sup> Los monitores de profundidad anestésica son aparatos que recogen la actividad eléctrica cerebral espontánea o evocada por estímulos. Tras amplificar la señal, eliminan interferencia y convierten los datos analógicos en digitales, aplicando diferentes algoritmos matemáticos a los datos obtenidos, para generar un índice generalizado. Este índice representa la progresión de los datos clínicos de consciencia (desde el estado de alerta, que generalmente se corresponde con un valor igual a 100), pasando por la sedación y grados crecientes de profundidad hipnótica. El valor de cero corresponde a un EEG isoelectrico o con ausencia de actividad cerebral. Los valores del índice bispectral entre 40 y 60 se consideran como un nivel de anestesia adecuada con baja probabilidad de recuerdo. El BIS ha demostrado reducir en un 80% la incidencia de despertar intraoperatorio<sup>37</sup>.

El BIS procesa una señal electroencefalográfica frontal para calcular un número adimensional, entre 0-100 que proporciona una medida objetiva del nivel de consciencia. El DIO no intencionado con memoria explícita, es el estado en el que el paciente es consciente de hechos ocurridos durante un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general y los recuerda, es decir, puede narrar esos hechos, después del procedimiento. El paciente que refiere DIO suele referir percepción auditiva y en muy pocas ocasiones puede describir percepción visual, sensación de parálisis y/o dolor, que provocan un estado de angustia, indefensión, desamparo y pánico. De igual forma puede provocar trastornos psicológicos/psiquiátricos hasta en el 75% de los pacientes, que en algunos casos puede resultar en formas incapacitantes. Al parecer el episodio es más traumático si se acompaña de sensación de parálisis, aunque su impacto viene dado no sólo por la experiencia momentánea, sino por los trastornos a medio y a largo plazo que acarrea. El 78% de los pacientes que experimentan DIO sufren de secuelas graves como trastornos psiquiátricos/psicológicos, el 45% sufren síntomas graves e incapacitantes, los cuales se

prolongándose más de dos años, cumpliendo criterios de síndrome de estrés postraumático. Entre los síntomas destaca la persistencia del recuerdo, que no disminuye con el tiempo, sensación de miedo e indefensión, miedo a una nueva intervención quirúrgica, trastornos de ansiedad y ataques de pánico, alteraciones del sueño, pesadillas, inseguridad, alteraciones de la vida laboral y social. En los Estados Unidos las reclamaciones por DIO representan el 1.9% de las demandas interpuestas contra anesthesiólogos. En el Reino Unido el porcentaje asciende a 12%. La indemnización promedio equivale a 18.000 dólares. De manera sorprendente el mayor número de demandas no pertenece al grupo de pacientes de riesgo, sino a mujeres con clasificación ASA I-II en cirugía programada<sup>38</sup>. Por lo tanto el DIO hoy en día es considerado como una complicación anestésica potencialmente grave y no meramente como un evento sin importancia. El DIO aparece como una consecuencia de una administración insuficiente de fármacos para mantener la inconsciencia durante un acto anestésico y para prevenir la aparición de recuerdos. Los requerimientos anestésicos son muy variables, dependiendo de los fármacos administrados, el paciente, y el tipo de estímulo, etc. Desde hace muchos años se ha tratado de cuantificar la incidencia de DIO, los resultados han sido muy dispares, desde cero hasta 3%, estas cifras obedecen a múltiples factores, desde diferentes técnicas anestésicas o estudios o diversos estudios prospectivos. Algunos autores más han evaluado una incidencia de DIO en torno a 0.1 a 0.2%, es decir uno o dos casos por cada mil pacientes anestesiados. Sin embargo este dato puede aumentar hasta 1% en pacientes de riesgo, como aquellos pacientes de cirugía cardíaca, politraumatizados, parturientas de cesárea bajo anestesia general. Pero la edad tiene un papel importante (podría haber una incidencia mayor de DIO en niños, aunque no se ha podido establecer de forma definitiva que exista un riesgo mayor, en niños su incidencia se ha calculado en 0.8%).

Las cesárea con anestesia general tienen una incidencia de DIO que varía entre 0.4 y el 1.3%, superior al de la población general, los factores relacionados o que contribuyen a ellos son, la reducción de las dosis de anestésicos inhalados, debido a su efecto tocolítico y el consiguiente riesgo hemorrágico por sangrado uterino, la inducción de secuencia rápida sin opioides por el riesgo de producir depresión respiratoria en el recién

nacido. La mayor incidencia de DIO ocurre en el periodo entre la incisión de la piel y la extracción fetal, momento de mayor estímulo quirúrgico con menores concentraciones de anestésico. La cirugía practicada durante la noche, son factores de riesgo de DIO con recuerdo. Las benzodiazepinas son los fármacos que por excelencia disminuyen la posibilidad de DIO, pero mar recientemente Alonso y colaboradores<sup>29</sup> reportaron el uso de dexmedetomidina oral en pacientes pediátricos para sedación efectiva y evitar el DIO, con tasas de éxito que van desde 39% a 75%.<sup>28-29</sup>. Ambos medicamentos tanto benzodiazepinas como la dexmedetomidina, en niños tienen acciones importantes como fármacos utilizados en la medicación. La separación de sus padres y la inducción anestésica son eventos que se desarrollan con mayor estabilidad cuando reciben medicamentos que tengan efectos de sedación.

Dexmedetomidina y morfina tienen efectos de sedación, dexmedetomidina por su efecto sobre receptores alfa 2. En los pacientes aquí estudiados, dexmedetomidina es quien produjo mayor caída del BIS, más que morfina, Hall y colaboradores cuantificaron los niveles de sedación en voluntarios sanos con dosis de dexmedetomidina en infusión de 0.2 a 0.6 µg con disminución del BIS entre 31 y 36%<sup>39</sup>. En estos pacientes las dosis de dexmedetomidina y morfina fueron muy inferiores, y administrados por vía oral, por lo que el medicamento sufre un porcentaje de metabolismo, llamado efecto de "primer paso por el hígado", que resulta en una menor efectividad farmacológica, ya que ambos medicamentos son dosis dependientes.

La principal desventaja descrita sobre el uso de la dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos<sup>29-32</sup> sin embargo, episodios graves de hipotensión, bradicardia y paro cardíaco han sido reportados en casos de bolos iniciales administrados en tiempos menores a 10 minutos y/o en pacientes cardíopatas<sup>7,9</sup>. En niños se han descrito episodios de bradicardia severa bajo tratamiento simultánea con digoxina<sup>9</sup>.

El presente estudio muestra una disminución significativa de la frecuencia cardíaca menor al 30% en ambos grupos antes de la inducción anestésica, sin llegar a bradicardia severa, de acuerdo a las percentiles para cada edad. La bradicardia observada después de la inducción anestésica, fue revertida adecuadamente



con atropina; esta reacción puede explicarse por la interacción del efecto cardiodepresor de los anestésicos generales empleados para la inducción, como el propofol, y el fentanilo, etc. La presencia de esta reacción adversa no tuvo diferencia significativa entre los dos grupos y concuerda con lo descrito por Bennett<sup>30</sup> y colaboradores, quienes reportan pausa sinusal y episodios de bradicardia al combinar dexmedetomidina con propofol, lo que sugiere que puede haber un efecto vagotónico sinérgico, y recomiendan la administración previa de algún anticolinérgico.

En el estudio de Miller<sup>40</sup> y colaboradores, al reportar las diferentes dosis de midazolam asociados a una técnica de anestesia general endovenosa, presentaron una incidencia de DIO de 2.9% (nivel de evidencia I).

La depresión ventilatoria es una complicación que puede presentarse como efecto secundario de la sedación o medicación anestésica; se ha reportado hasta en 5.5% en aquellos pacientes sometidos a sedación con otros fármacos.<sup>32</sup> Está ampliamente descrita la carencia de depresión ventilatoria de la dexmedetomidina,<sup>29-32</sup> lo cual es una de las ventajas más importantes de este fármaco sobre otros agentes utilizados para la ansiólisis y sedación. La calidad de la ansiólisis al llegar el paciente a quirófano y previo a la inducción, se consideró en este estudio como buena, por la adecuada aceptación de mascarilla facial y mínima resistencia a la inducción inhalatoria.

En el estudio actual se alcanzó una disminución del BIS al 20 + 5 minutos. Probablemente por la rapidez de absorción de la dexmedetomidina en un estómago vacío. *Saraiva* y colaboradores han encontrado una mayor caída del BIS a los 30 minutos de su administración<sup>41</sup>. La detección de DIO en muchas de las ocasiones es referida espontáneamente por el mismo paciente en el postoperatorio inmediato o tardío, pero habitualmente la herramienta básica para el diagnóstico definitivo, es una entrevista postoperatoria específica, mediante un cuestionario estructurado, que debe realizarse al menos en dos ocasiones, una el primer día y la otra después del primer día y antes del séptimo. Dicho cuestionario consta de cinco preguntas específicas, como: que es lo último que recuerda antes de dormirse, que es lo primero que recuerda después del despertar, recuerdas algo desde que se durmió hasta el despertar, tuvo sueños durante el

procedimiento, y que fue lo peor de su intervención. En este estudio no se realizó dicho interrogatorio, lo cual hubiera correlacionado bien el valor del BIS con la sedación de los dos medicamentos, probablemente debido a la dificultad del interrogatorio a niños escolares. Otra limitación del estudio es no poder evaluar concentraciones de ambos medicamentos en sangre y luego correlacionarlos con el BIS. En la actualidad las principales sociedades científicas de anestesiología no recomiendan el uso rutinario del monitor BIS en anestesia, sino sólo en pacientes con riesgo aumentado de sufrir DIO. Estas recomendaciones probablemente serán revisadas en el futuro, si continúan aumentando las evidencias sobre las ventajas asociadas al uso de estos monitores de profundidad anestésica<sup>42</sup>.

Uno de los problemas del BIS en el paciente pediátrico es que este no es aplicable a menores de un año, y quizás durante todo el proceso que dura la maduración cerebral, más o menos hasta los cinco años. Además hay diferencias entre los valores observados del BIS entre niños de distintas edades y más aún entre niños y adultos<sup>43</sup>.

### Conclusión

Ambos medicamentos pueden ser utilizados con excelentes resultados de BIS. Los dos medicamentos disminuyen los niveles de BIS. La dexmedetomidina presentó niveles de BIS más bajos y efectos clínicos más rápidos que morfina.

### Referencias

1. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 2005;73:308-327.
2. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37:444-447.
3. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* 2006;102:383-388.
4. Jeffrey CS, Nassib G, Chamoun MS. An introduction to bispectral analysis for electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
5. Chernow B, Alexander R, Smallridge R et al. Hormonal response to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-1278.
6. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K et al. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005;100:653-661.
7. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. A comparison of

- observational and objective measures to differentiate depth of sedation in children from birth to 18 years of age. *Anesth Analg* 2006;102:389-394.
8. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth* 2004;51:472-480.
  9. Mencía Bartolomé S, López-Herce Cid J, Lamas Ferreiro A, Borrego Domínguez R, Sancho Pérez L, Carrillo-Álvarez A. Aplicación del índice bispectral en la monitorización del niño enfermo crítico. *An Pediatr Barc* 2006;64:96-99.
  10. Grindstaff RJ, Tobias JD Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2004;19:111-116. Lumley MA
  11. Melamed BG, Abeles LA. Predicting children's presurgical anxiety and subsequent behavior changes. *J Pediatr Psychol* 1993;18:481-497.
  12. Bustos R, Fuentes C. Correlación entre análisis bispectral y escalas COMFORT en la evaluación sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr* 2007;78:592-598.
  13. Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:14.
  14. Domar A, Everett L, Myra G. Preoperative anxiety: is it a predictable entity? *Anesth Analg* 2005;69:763-767.
  15. Maranets I. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 2000;89:1346-1351.
  16. ZN K, LC Mayes, TZ O'Connor. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;150:1238-1245.
  17. Duran C Los temores de la anestesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;42:39-40.
  18. March JS, JDA Parker, K Sullivan, P Stallings. The Multidimensional Anxiety Scale for Children: factor structure, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:554-565.
  19. Moerman N, FS Van Dam, MJ Muller, H Oosting. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale. *Anesth Analg* 2006;82:445-451.
  20. Kelley Ellen C, Stephen JS. Monitoring consciousness. Using the bispectral index during anesthesia. *Anesth Analg* 2006;101:785-789.
  21. Marco-Sanjuan JC, Bondia Gimeno A, Perena Soriano. Estudio del malestar psicológico y del miedo preoperatorio en pacientes quirúrgicos pediátricos. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2006;46:191-196.
  22. Leslie K, Myles P, Forbes A, Chan M. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware trial. *Anesth Analg* 2010;110:816-822.
  23. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for electroencephalogram. *J Clin Monit* 2004;10:392-404.
  24. Sebel PS, Payne F, Gan T, et al. Bispectral analysis (BIS) monitoring improves PACU recovery from propofol alfentanil/N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesthesiology* 2006;85(3A):A468.
  25. Tonner P, Sholz J, eds. Monitoring consciousness. Best practice and research *Clinical Anesthesiology*. 2006;20:81-146.
  26. Barnard J, Bennett C, Voss L, Sleight J. Can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram? Comparison of performance with the BIS. *Br J Anaesth* 2007;99:532-537.
  27. Liu J, Sing H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. *Anesth Analg* 2004;84:185-189.
  28. Urriola-Martínez M. ¿Se modifica el pronóstico del paciente monitorizado con BIS en anestesia? *Rev Mex Anesthesiol* 2011;34:S30-S31.
  29. Martínez IÁ, LG Alonso, EM Leyva, AA Mercado Dexmedetomidina oral como medicación pre anestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. *An Med Mex* 2006;51:113-119.
  30. Bennett JC, Voss L, Sleight. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in chil. *J Anesth* 2010;24:49-53.
  31. Walsh D, Doona M. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Brit J of Anest* 2008;100:697-700.
  32. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye. A Comparison of Intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric Anesthesia: A double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008;106:1715-1721.
  33. Rosen DA, JT. Daume. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Brit Journal of Anest* 2006;103:24-31.
  34. Stoelting RK. GG Brigg, B Pharm, ML Berman. Morphine pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Philadelphia: JB lippincott company; *Brit J of Anest* 2001;100:25-36.
  35. Zhukovsky DS, Walsh D, Doona M. The relative potency between high dose oral oxycodone and intravenous morphine: a case illustration. *J Pain Symptom Manage* 2009;18: 53-55.
  36. Quiles MJ, CJ Van-der Hofstadt Y. Instrumentos de evaluación de ansiedad en pacientes pediátricos. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:360-369.
  37. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiology Clin*. 2006;24:793-822.
  38. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-1061.
  39. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth analg* 2000;90:699-705.
  40. Miller DR, Blew PG, Martineau RJ, Hull KA. Midazolam and awareness with recall during total intravenous anesthesia. *Can J Anaesth*. 1996; 43 (9): 946-53.
  41. Saraiva SP, Tieco SA, Costa SP, Aparecido BL, Pontes DH, Modulo PN. Efeito sinérgico entre a dexmedetomidina e a ropivacaina 0.75% na anestesia peridural. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:110-115.
  42. American Society of Anesthesiology Task Force on intraoperative awareness. practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiology Task Force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006;104:847-64.
  43. Watcha MF. Investigations of the bispectral index monitor in pediatric anesthesia: first things first. *Anesth Analg* 2001;92:805-7.