



FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General de Puebla.
"Dr. Eduardo Vázquez Navarro"

"EFECTO SEDOANALGESICO CON EL USO DE
LA COMBINACION DE KETAMINA Y
DEXMEDETOMIDINA EN PROCEDIMIENTOS
ENDOSCOPICOS DE TUBO DIGESTIVO"



Tesis para obtener el Diploma de
Especialidades en ANESTESIOLOGIA

Presenta: ALIS CARUS FERNANDEZ

No. CVU 1200977

Directores

Marco Antonio Perez Chavez Asesor Expero

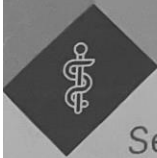
Jorge Manuel Ramirez Sanchez Asesor Metodologico

H. Puebla de Z.

ENERO 2022

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A TODOS AQUELLOS QUE REPRESENTARON UN PILAR DE APOYO DURANTE MI FORMACION COMO ANESTESIOLOGA. A MI FAMILIA, POR SIEMPRE ESTAR PRESENTE, SER EL APOYO MAS GRANDE DURANTE MI FORMACION COMO MEDICO Y ESPECIALISTA, A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS QUIENES REPRESENTARON UN PAPEL MUY IMPORTANTE PUESTO QUE NUNCA ME DEJARON SENTIRME SOLA EN LA CIUDAD DE PUEBLA, A TODOS LOS MEDICOS ANESTESIOLOGOS QUE COMPARTIERON CONMIGO SUS CONOCIMIENTOS Y QUIROFANOS PARA QUE YO PUDIERA DESARROLLARME COMO ESPECIALISTA, A LOS PACIENTES POR CONFIAR EN MÍ COMO MEDICO Y RESIDENTE Y A LA VIDA POR PERMITIRME LLEGAR A ESTE LUGAR.



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VAZQUEZ N"

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
DR. EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TÉSIS.

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al comité de investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez N.", para informar que autorizo la impresión de tesis del protocolo denominado Efecto sedoanalgesio con el uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina en procedimiento endoscópico de rúga digestivo
Con número de registro 62/ENS/INV/REV/2020

Del Dr. Alis Carus Ferrández

Para la obtención del título de la especialidad de Anestesiología

Fecha: 26/10/21

Directores de tesis.

Dr. Jorge Amador Ramírez Sánchez
Nombre y firma

Marco Antonio Pérez Cruz
Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Se autoriza impresión de tesis.

Fecha: 26/10/21

DRA. SANDRA MALDONADO CASTAÑEDA
JEFA DE ENSEÑANZA

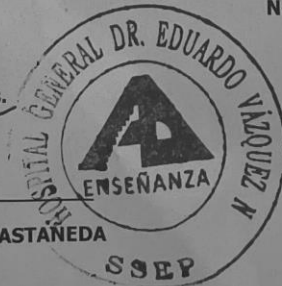


Tabla de contenido

Contenido

AGRADECIMIENTOS	iv
Capítulo 1.....	1
ANTECEDENTES GENERALES	1
SEDACION: 1	
KETAMINA 8	
DEXMEDETOMIDINA 12	
CAPITULO 2	16
ANTECEDENTES ESPECIFICOS	16
SEDACIONES EN ENDOSCOPIA 17	
USO DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA SEDACION 20	
MONITOREO DE LA SEDACION 24	
CAPITULO 3	26
JUSTIFICACION.....	26
DEFINICION DEL PROBLEMA	29
PREGUNTA.....	29
HIPOTESIS.....	30
HIPOTESIS NULA 30	

OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVO ESPECIFICO	30
MATERIAL Y METODOS	31
DISEÑO DEL PROYECT	31
TIPO Y CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:	31
CRITERIOS DE INCLUSION:	31
CRITERIOS DE EXCLUSION	32
CRITERIOS DE ELIMINACION:	32
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	32
METODO:	32
DEFINICION DE VARIABLES	33
RESULTADOS:.....	36
Lista de figuras y tablas	44
Bibliografía.....	44

Capítulo 1

ANTECEDENTES GENERALES

SEDACION:

Actualmente existe mayor demanda por parte de la sociedad para obtener procedimientos medicos diagnosticos o terapeuticos placenteros, lo cual condiciona aumento de procedimientos anestesicos fuera de quirofano, la tecnica anestesica que se usa con mas frecuencia fuera del area de quirófano es la sedacion.

Debemos entonces definir que es lo que se entiende por sedacion. para la real academia de la lengua; “sedar” (*del latin sedare*) es apacigar, calmar, sosegar. Por otro lado, la definición de ASA respecto a sedación es: «el estado de la consciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos poco placenteros mientras se mantiene una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o estímulos táctiles». (1)

Es entonces el objetivo de la sedación; disminuir el estado de consciencia del paciente sin perder la capacidad de respuesta a estímulos verbales y físicos; logrando además un estado analgésico adecuado que permita la realización de intervenciones médico-quirúrgicas.

El nivel de sedación debe entonces ajustarse a cada paciente y cada procedimiento con el fin que este sea seguro, cómodo y exitoso.

SEDACION MINIMA (ANSIOLISIS) **SEDACION MODERADA (SEDACION CONSCIENTE)** **SEDACION - ANALGESIA PROFUNDA** **ANESTESIA GENERAL**

RESPUESTA	NORMAL A ESTIMULOS VERBALES	RESPUESTA DETERMINADA A ESTIMULOS VERBALES O TACTILES	RESPUESTA DETERMINADA DESPUES DE ESTIMULOS REPETIDOS O DOLOROSOS	SIN RESPUESTA AUN CON ESTIMULOS DOLOROSOS
VIA AEREA	PATENTE - NO AFECTADO	NO SE REQUIERE INTERVENCION	PUEDE SER NECESARIO INTERVENIR	REQUIERE INTERVENCIO Y /O MANEJO AVAANZADO, SOSTEN SIEMPRE NECESARIO
VENTILACION ESPONTANEA	PRESENT E	ADECUADA	PUEDE SER INADECUADA	INADECUADA
FUNCION CARDIOVASCULAR	SIN CAMBIOS	USUALMENTE ESTABLE	USUALMENTE ESTABLE	PUEDE VERSE AFECTADA ¹

Tabla 1 SECUENCIA NIVEL DE SEDACION

(2) Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque Actual De La Analgesia, Sedación Y El Delirium En Cuidados Críticos. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(2):126–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.03.002>

SEDACION MINIMA

Estado inducido por drogas en el cual los pacientes responden normalmente a ordenes verbales, puede haber alteración en la función cognitiva y la coordinación. Se mantiene la función ventilatoria y cardiovascular.

SEDACION MODERADA

Depresión de la consciencia inducida por fármacos. Los pacientes responden correctamente a ordenes verbales y estimulación táctil suave, generalmente la ventilación es adecuada y se mantiene la función cardiovascular.

SEDACION- ANALGESIA PROFUNDA

Depresión de la consciencia inducida por fármacos. Los pacientes no responden sino hasta la estimulación repetida o dolorosa. La función ventilatoria puede verse afectada y requerir intervención; generalmente la función cardiovascular es adecuada.

ANESTESIA GENERAL

Perdida de la consciencia inducida por medicamentos, el paciente no responde a ningún estímulo. Los pacientes requieren manejo avanzado de la vía aérea y ventilación con presión positiva. Existe depresión neuromuscular y la función cardiovascular puede verse afectada.

AJUSTE DE DOSIS Y VARIABILIDAD FARMACOLOGICA

Principio fundamental en la administración de fármacos que producen sedación; los fármacos deben ser administrados de forma gradual y sucesiva valorando constantemente su efecto. Algunas características de los pacientes como son: edad, peso, comorbilidades, raza, uso de fármacos que puedan interactuar, sedaciones o anestесias previas; pueden modificar la dosis necesaria y el efecto esperado de ciertos medicamentos durante la sedación.

Es decir, para un mismo tipo de exploración el nivel de sedación requerido puede variar de un paciente a otro. Además, un mismo paciente puede requerir diferentes niveles de sedación durante el mismo procedimiento.(3)

Para poder llevar a cabo un procedimiento con sedación se requiere de conocimientos prácticos y habilidades que competen al médico especialista en este caso el anestesiólogo.

Se deben cumplir ciertos objetivos antes de realizar una sedación, entre los cuales:

- Realizar historia clínica del paciente previa intervención, estadificar y conocer los riesgos.
- Monitorización continua durante la sedación
- Indicar y administrar el fármaco y dosis necesarias para alcanzar el nivel de sedación requerido
- Aplicar las maniobras oportunas para corregir en caso de desaturación o cualquier otra incidencia
- Controlar a los pacientes en el área de recuperación y decidir el momento de su alta aplicando las distintas escalas de valoración

Como toda terapéutica administrada, la sedación debe ser monitorizada y controlada. Los fármacos utilizados se deben ajustar de acuerdo a las necesidades individuales; se recomienda utilizar la dosis mínima necesaria para conseguir los objetivos de sedación y analgesia en cada paciente. La profundidad de sedación necesaria dependerá de las características psicológicas y clínicas de cada paciente, de la gravedad de la situación, el tiempo o evolución previstos y de su tolerancia a las técnicas diagnósticas, terapéuticas o de soporte utilizadas.

Tabla 2 ESCALA RASS

4	COMBATIVO, ANSIOSOS, VIOLENTO
3	MUY AGITADO
2	AGITADO, MOVIMIENTOS FRECUENTES
1	ANSIOSO, INQUIETO PERO SIN CONDUCTA VIOLENTA
0	ALERTA Y TRANQUILO
1	ADORMILADO, DESPIERTA CON LA VOZ, OJOS ABIERTOS MAS DE 10 SEGUNDOS
2	SEDACION LIGERA, DESPIERTA CON LA VOZ, NO MANTIENE LOS OJOS ABIERTOS
3	SE MUEVE Y ABRE LOS OJOS A LA ORDEN
4	RESPUESTA A LA ESTIMULACION FISICA
5	NO HAY RESPUESTA A LA ESTIMULACION FISICA

(2) (2) Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque Actual De La Analgesia, Sedación Y El Delirium En Cuidados Críticos. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(2):126–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.03.002>

Encontrar el balance adecuado entre proporcionar confort y evitar la sobrededación debe ser un objetivo en el momento de aplicar una sedación; además, se ha demostrado que el uso de herramientas prácticas, que evalúen el nivel de sedación, disminuye la morbilidad, el tiempo de estancia, el tiempo de ventilación mecánica y optimizan los recursos.

Para el control de la sedación se disponen métodos de valoración subjetivos como son las escalas; actualmente se conocen cerca de 30 escalas, todas ellas gradan el nivel de consciencia ante estímulos de diferente intensidad. Algunas escalas valoran también parámetros de tolerancia al tubo orotraqueal o a la ventilación mecánica y otras incluyen y gradúan la agitación del paciente.(4)

Tabla 3 ESCALA RAMSAY

1	PACIENTE ANSIOSO Y AGITADO
2	COLABORADOR ORIENTADO Y TRANQUILO
3	DORMIDO, OBEDECE ORDENES
4	DORMIDO, RESPUESTA A ESTÍMULOS AUDITIVOS INTENSOS
5	DORMIDO CON RESPUESTA A MÍNIMOS ESTÍMULOS
6	SIN RESPUESTA A ESTÍMULOS

(4) (2) Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque Actual De La Analgesia, Sedación Y El Delirium En Cuidados Críticos. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(2):126–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.03.002>

La mayoría de las escalas publicadas reúnen unos requisitos mínimos, como son la simplicidad para la medición y su registro, la aplicabilidad, la reproducibilidad intra o interobservador y la capacidad para discriminar los diferentes niveles de sedación.

Actualmente no existen estudios que demuestren la superioridad de una escala sobre otra y las tres que se describen a continuación se han seleccionado bajo criterios de su mayor difusión y su mayor uso en estudios controlados sobre la sedoanalgesia en pacientes críticos.

Las indicaciones de la sedación incluyen procedimientos endoscópicos, reducción de fracturas y luxaciones, cardioversión eléctrica, neuroprotección, sedación y analgesia para pacientes bajo VM y procedimientos radiológicos o terapéuticos cortos en los que el paciente puede no mantenerse quieto o tranquilo (ej, niños, pacientes con estado de conciencia alterado).

Entre los fármacos que se pueden administrar de forma segura para sedación se encuentran: propofol, que facilita la sedación y amnesia; Ketamina, agente dissociativo que causa sedación y analgesia, utilizado en pacientes con antecedentes de uso de drogas de abuso que son tolerantes a las benzodiazepinas y los opioides; Midazolam, una benzodiazepina de inicio rápido y corta duración que provoca amnesia retrograda; Dexmedetomidina, un sedante de inicio rápido y acción corta que no suprime la función respiratoria; entre otros agentes opiáceos; los regímenes combinados de opioide, como el fentanilo, y otro agente sedante reducen se pueden usar para mejorar la actividad terapéutica y reducir los efectos adversos. (5)

KETAMINA

Fue sintetizada por primera vez en 1962 y hasta 1965 fue utilizada en humanos. Se introdujo a la práctica clínica en 1970 y actualmente se usa en diferentes situaciones clínicas. Produce anestesia disociativa mediante su acción antagonista en fenciclidina (PCP) de RNMDA. La ketamina es una muestra racémica de los isómeros R(-) Ketamina y S(+)-Ketamina. El isómero S(+) posee un efecto analgésico de 3 a 4 veces mayor, una eliminación y recuperación más rápidas con un mínimo de efectos secundarios. El interés por la ketamina se ha renovado debido a sus efectos en la hiperalgesia y la tolerancia a opiáceos, su utilización en el dolor crónico, los posibles efectos neuroprotectores, la creciente popularidad de la anestesia IV. total, y la disponibilidad de S (+)-ketamina en algunos países. (6)

CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS

La ketamina posee un peso molecular de 238 kDa, es 5 a 10 veces más liposoluble que el tiopental, su unión a proteínas es del 12%, la biodisponibilidad es de 93% si se administra por vía parenteral y 20% tras su administración por vía oral.

(7)

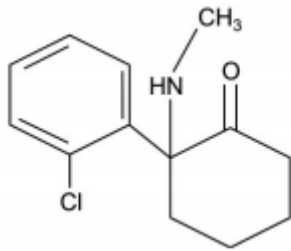


Ilustración 1 ESTRUCTURA QUIMICA KETAMINA

(6) Ronald DM. MILLER ANESTESIA. OCTAVA. Cohen NH, Eriksson LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. Madrid, España: ELSERVIER; 2015. 854–856 p.

FARMACOCINETICA

El metabolismo de la ketamina se lleva a cabo a través de microenzimas hepáticas. La vía principal corresponde a la N-desmetilación para formar norketamina (metabolito I), el cual se hidroxila posteriormente a hidroxinorketamina, que se conjuga a glucurónidos hidrosolubles y se excreta en la orina.

La elevada lipofilia de la ketamina se traduce en un volumen de distribución de 3l/kg, con una semivida de distribución de 11 a 16 min con una semivida de eliminación de 2 a 3 h. Se ha estudiado la farmacocinética de la ketamina tras la administración de dosis anestésicas (2-2.5mg/kg IV.), dosis subanestésicas (0.25mg

Kg IV.) y tras la infusión continua (200ng/ml). Ambos isómeros poseen características farmacocinéticas dispares. S(+)-ketamina posee un aclaramiento y un volumen de distribución mayores que el isómero R(-)-ketamina.(6).

FARMACODINAMIA

La ketamina ejerce su acción a través de receptores de RNMDA, receptores opioides, y receptores monoaminérgicos. A concentraciones elevadas afecta los receptores σ de los opioides, inhibe los receptores muscarínicos y favorece la neurotransmisión gabaérgica. El mecanismo de acción más conocido de la ketamina es por su potente efecto antinociceptivo en los receptores RNMD con la inhibición de influjo glutaminérgico, mediado por RNMDA, hacia el sistema gabaérgico; e inhibiendo la liberación de acetilcolina.(8)

- **ACCION SOBRE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** Produce una anestesia disociativa, ya que provoca un estado cataléptico a diferencia de otros estados de anestesia que asemejan el sueño fisiológico. En un antagonista selectivo de los receptores N-metil-D-aspartato, receptor compuesto por 3 subunidades: NR1, NR2 y NR3. Actúa también a través de la vía de recaptura de serotonina, dopamina y noradrenalina inhibiendo la monoamino oxidasa. (7) . La ketamina atraviesa barrera hematoencefálica, iniciando su acción a los 30-60 s tras su administración. El lugar primario de acción de la ketamina en SNC es la proyección talamocortical. La ketamina eleva el metabolismo cerebral, IC, y la PIC; por lo que la neuroproteccion relacionada con ketamina podría sustentarse en la regulación de mecanismo antiapoptoticos y la regulación de muerte cerebral.

Ofrece un efecto analgésico postoperatorio importante, inhibe la hipersensibilización central nociceptiva, atenúa la tolerancia aguda tras la utilización de opioides, de manera semejante a otros antagonistas de RNMDA, la ketamina pudiera impedir la hiperalgnesia inducida por opioides.

La ketamina al igual que otras fenciclidinas se asocia a efectos psicológicos adversos que reciben el nombre de reacciones de emersión. Las

manifestaciones frecuentes son sueños vívidos, manifestaciones extracorpóreas (sensación de flotar fuera del cuerpo) e ilusiones. Mismos que suelen desaparecer a lo largo de 1 h. La incidencia de reacciones desagradables de emersión comprende del 3 al 10% y no es tan alta en niños; por otra parte, su frecuencia es más baja en hombres respecto a mujeres. (9)

- **EFFECTOS SOBRE SISTEMA RESPIRATORIO:** En contraste con otros fármacos anestésicos, el tono de la vía aérea y los reflejos laríngeos y faríngeos son preservados durante el uso de ketamina. Sin embargo, en los pacientes pediátricos puede haber con frecuencia más excepciones, sobre todo en el grupo de menores de 12 meses donde los reflejos de la vía aérea son impredecibles. La ketamina se ha relacionado con broncodilatación, siendo de buen uso en pacientes con crisis asmáticas, sin embargo, puede aumentar la producción de secreciones que pudieran afectar la vía aérea. (10)
- **EFFECTOS SOBRE SISTEMA CARDIOVASCULAR:** Estimula el sistema nervioso simpático conduciendo al aumento del gasto cardiaco, por la elevación de la presión arterial y taquicardia. Debe entonces utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de isquemia miocárdica. (10)
- **OTROS EFFECTOS:** Incrementa el tono muscular, la glucosa sanguínea y los niveles de cortisol, un efecto colateral problemático es la producción incrementada de saliva, algunos autores sugieren la administración de antiasialogogos.
- **INDICACIONES:** Se debe administrar cuando el medico esté listo para la realización del procedimiento, pues tiene un inicio de acción rápido. 30-60s. Se debe elegir el tipo de administración; usar administración I.M u oral cuando el paciente no tenga acceso venoso y se encuentre poco cooperador. Su indicación incluye procedimientos cortos y potencialmente dolorosos en el que se requiere que el paciente se encuentre quieto y en procedimientos que puedan producir un trastorno emocional o ansiedad. (10)

Entre sus contraindicaciones se recomienda evitar su aplicación en pacientes con esquizofrenia incluso si se encuentra estable o controlada. Existen contraindicaciones relativas como son pacientes con estenosis, cirugía o inestabilidad de la vía aérea, pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, infección respiratoria activa, masas en SNC, hidrocefalia, o cualquier anomalía que provoque aumento de PIC, glaucoma o lesión aguda del globo por el aumento que provoca la ketamina en la presión intraocular, porfiria, enfermedad tiroidea. Se debe evaluar siempre al paciente antes de la elección de ketamina para un procedimiento anestésico; esta evaluación también incluye la elección de la dosis adecuada para cada individuo.(11)

Se puede llevar a cabo una premedicación con midazolam para disminuir el riesgo de presentar agitación y reacciones de recuperación desagradables.

DEXMEDETOMIDINA

Corresponde al grupo de los agonistas α_2 -adrenergicos; los cuales producen efectos sedantes, ansiolíticos, simpaticomimeticos e hipnóticos y analgésicos. El inicio de su aplicación en anestesiología se identificó en pacientes tratados con clonidina.

La dexmedetomidina es un agonista α_2 más selectivo, tiene un cociente de selectividad en relación con los receptores α_1 de 1.600: 1. Se introdujo en Estados Unidos en 1999; la FDA lo aprobó como sedante a corto plazo (<24h) en adultos sometidos a ventilación mecánica en la UCI. (12)

Actualmente la dexmedetomidina se emplea en sedaciones prolongadas en la UCI (>24h) y en ansiolisis y analgesia fuera de esta. Se ha utilizado como adyuvante de la analgesia y sedación en anestesia general; y como sedante en procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Entre otros usos de la dexmedetomidina se ha

encontrado útil en el tratamiento del síndrome de abstinencia en pacientes adultos y pediátricos.

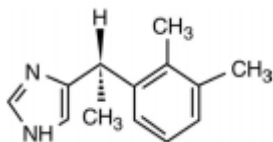


Ilustración 2 - estructura dexmedetomidina

(13) Hashiguchi K, Matsunaga H, Higuchi H, Miura S. Dexmedetomidine for sedation during upper gastrointestinal endoscopy. Dig Endosc. 2008;20(4):178–83.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS

La dexmedetomidina es un S-enantiómero de medetomidina, una molécula utilizada en sedación y analgesia veterinaria durante muchos años. Es un agonista completo de receptores α_2 por su alto cociente de especificidad. Su pKa es de 7.1 La dexmedetomidina pertenece a la subclase de imidazol de agonistas de los receptores α_2 , es hidrosoluble y se comercializa en una solución isotónica que contiene 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 9mg de cloruro sódico por milímetro de agua. (6)

METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina se biotransforma a través de procesos de glucuronidación directa y reacciones metabólicas efectuadas por el citocromo P450; las principales vías de metabólicas son: N- glucuronidación directa a metabolitos inactivos, la hidroxilación (mediada por CYP2A6) y la N-metilación. La biotransformación es casi completa, hay poca excreción del fármaco inalterado en orina y heces. (6)

Su unión a proteínas es del 94% con un cociente de concentración en sangre respecto al plasma de 0.66%. Posee actividad cardiovascular que pudiera producir bradicardia, hipertensión e hipotensión temporal que pudieran modificar su

farmacocinética. Cuando se ocupa a dosis elevadas ocasiona vasoconstricción lo que pudiera disminuir su volumen de distribución. La dexmedetomidina muestra una farmacocinética no lineal que se describe mediante un modelo de tres compartimentos.

El aclaramiento de la dexmedetomidina no se ve influido por afectación renal (TFG <30ml/min) o la edad, sin embargo, pueden disminuir las tasas de aclaramiento en pacientes con insuficiencia hepática (Clase A, B o C de Child Pugh). Su semivida de eliminación es de 2 a 3 h con una semivida sensible al contexto de 4 min tras una infusión de 10 min. (14)

FARMACOLOGÍA

La dexmedetomidina ejerce una acción no selectiva sobre los distintos subtipos de receptores adrenérgicos α_2 acoplados a proteínas G de membrana. Las vías intracelulares engloban la inhibición del adenilato ciclasa y la modulación de los canales iónicos de calcio y potasio. Se han descrito tres subtipos de receptores adrenérgicos α_2 en el ser humano: α_2A , α_2B y α_2C . Los receptores adrenérgicos α_2A se localizan en la periferia, mientras que los otros dos subtipos lo hacen en el cerebro y la médula espinal.(6). Los receptores localizados a nivel de SNC participan en los efectos simpaticolíticos, sedantes y antinociceptivos de los receptores α_2 . (9)

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- SEDACION: Su efecto sedante hipnótico se da mediante su acción en los receptores α_2 que se localizan en el *locus caeruleus*² induciendo un descenso de la actividad de las proyecciones del locus caeruleus hacia el núcleo ventrolateral preóptico, como consecuencia se incrementa la liberación de GABA. La dexmedetomidina induce sedación a través de receptores diferentes de los fármacos sedantes como el Propofol y las benzodiazepinas,

² LOCUS CAERULEUS: El locus coeruleus (LC) contiene neuronas sintetizadoras de noradrenalina (NE) que envían proyecciones difusas a través del sistema nervioso central. El sistema LC-NE tiene un papel importante en la excitación, la atención y las respuestas de estrés. En el cerebro, NE también puede contribuir a la plasticidad sináptica a largo plazo, modulación del dolor, control motor, homeostasis de energía y control del flujo sanguíneo local.(20)

los cuales ejercen acción mediante el sistema GABA. El efecto sedante de la dexmedetomidina se ejerce por vías endógenas que favorecen el sueño, lo que genera patrones naturales de este favoreciendo la fase N3 (slow wave sleep) del sueño en comparación con sedantes GABAérgicos. (15)

- **ANALGESIA:** El efecto analgésico de los receptores α_2 se lleva a cabo mediante la estimulación de receptores α_2C y α_2A del asta posterior, mediante la inhibición de la transmisión de dolor al reducir la liberación de transmisores pronociceptivos, sustancia P, glutamato, y la hiperpolarización de las interneuronas. (6). La dexmedetomidina permite la disminución de narcóticos en un 50% en pacientes postquirúrgicos en el área de UCI, en anestesia general este fármaco disminuye la CAM de anestésicos inhalados, por lo que estos efectos tienen utilidad en la propensión del desarrollo de apnea e hipoventilación postoperatoria.

Se atribuyen otros efectos sobre sistema nervioso central, la administración de dexmedetomidina se asoció a la disminución de necrosis cerebral y una mejora del desenlace neurológico. La neuroprotección puede relacionarse con la modulación de diversas proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas. Así mismo la disminución de la liberación del neurotransmisor excitador glutamato durante la lesión pudiera ser responsable de algunos de los efectos protectores.

EFFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las reacciones adversas hemodinámicas más frecuentes asociadas a la dexmedetomidina en un estudio de fase III en 401 pacientes fueron la hipotensión (30%), la hipertensión (12%) y la bradicardia (9%). La incidencia de estas reacciones puede deberse a la administración de una dosis de carga alta por vía IV. Dosis inferiores a 0.4 $\mu\text{g/ml}$ pudieran disminuir la incidencia de estas complicaciones. En varios trabajos en los que se evaluaron los efectos de dosis i.m. e IV., la dexmedetomidina provocó bradicardia intensa (< 40 latidos/min) y, en algunos casos, parada o pausa sinusal en una pequeña proporción de pacientes. (6).

Existe un aumento inicial de la presión arterial ocasionado por la estimulación de receptores periféricos α_2 el cual puede verse aminorado si se administra la dosis carga a lo largo de 20 min.

Se pudiera tener una mejora del funcionamiento cardiaco, dado con los agonistas α_2 disminuyen el consumo perioperatorio de oxígeno y atenúan la respuesta simpática al estímulo quirúrgico. Sin embargo, es preciso continuar en estudio para definir el efecto beneficioso de la dexmedetomidina sobre la isquemia miocárdica.

INDICACIONES

La autorización inicial por la FDA para el uso de dexmedetomidina fue para sedación en pacientes intubados de corta estancia en la UCI (<24h). No obstante, actualmente se utiliza en otras situaciones clínicas debido a sus efectos ansiolíticos, hipnóticos u analgésicos en ausencia de depresión respiratoria reseñable. Se emplea como sedante en intervenciones radiológicas o procedimientos invasivos cortos tanto en adultos como en niños. (14)

La dexmedetomidina parece tan eficaz como el propofol-remifentanil para la sedación consciente durante la craneotomía despierta con fijación rígida de la cabeza, y asociada con menos efectos adversos respiratorios.

(11)

En un trabajo de comparación de la eficacia de la dexmedetomidina y el propofol en la sedación de un grupo de 40 individuos sometidos a anestesia local o bloqueo regional, la dexmedetomidina (1 mg/kg administrada a lo largo de 10 min) se asoció a un inicio más lento de acción en la sedación intraoperatoria que el propofol (75 mg/kg/ min durante 10 min), si bien obtuvo unos efectos cardiorrespiratorios similares tras efectuar un ajuste para lograr una sedación equivalente. (6)

CAPITULO 2

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

SEDACIONES EN ENDOSCOPIA

En los últimos años se ha incrementado el número de procedimientos endoscópicos digestivos en pacientes sobre todo de edad avanzada; ha habido un aumento en la detección selectiva oportuna de cáncer con una notable mejora tecnológica en esta área.(16)

En muchos países, la mayoría de los endoscopistas tratan a los pacientes sanos con una sedación moderada casi siempre aplicada por personal de enfermería capacitado. No obstante, a veces esta sedación se vuelve inadecuada para pacientes críticos o aquellos que requieren una intervención mas compleja. Además, que esto puede presentar un aumento en las complicaciones no resueltas por el personal de enfermería, esto por su falta de experiencia en el área. La elección del abordaje anestésico requiere un completo conocimiento de la técnica, sus complicaciones y de las enfermedades concomitantes del paciente. (17)

Las intervenciones endoscópicas mas comunes son la esofagogastroduodenoscopia (EGD), sigmoidoscopia, colonoscopia y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Sin embargo, existe un amplio espectro de intervenciones gastrointestinales que se realizan de forma rutinaria, que van desde colonoscopias hasta disecciones submucosas endoscópicas complejas. Todas estas intervenciones endoscópicas requieren niveles específicos de anestesia, dependientes del grado de invasividad, de la intensidad de los estímulos por la técnica y del estado clínico del paciente.

- **ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA:** Consiste en la exploración endoscópica (endoscopio de fibra óptica) del tubo digestivo superior (Esófago, píloro y estomago). Siendo la parte mas delicada del procedimiento cuando se realiza paso a través del esófago y el píloro. Recordar que la mayoría de los pacientes que se someten a esta técnica padecen enfermedad por reflujo gastroesofágico, obesidad mórbida, asma o SAOS. Lo cual puede representar un reto durante el procedimiento anestésico a pesar de que la mayoría de las pacientes puedan tolerar esta técnica sin estar sometidos a una sedación moderada. (3)

- **SIGMOIDOSCOPIA Y COLONOSCOPIA:** Se emplean para explorar el tubo digestivo inferior (incluyendo el colon sigmoide o el trayecto hasta el íleon distal), pueden ser diagnósticas o intervencionistas. La mayoría de los pacientes requerirá el uso de opioides y benzodiazepinas para realizar de forma adecuada el procedimiento. En el caso de realizarse biopsias o extirpación de pólipos la necesidad de analgesia será mayor.
- **COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETROGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE):** Exploración radiológica endoscópica de los conductos biliares y pancreáticos que se realiza con la inyección de contraste guiado por endoscopia a través de la papila duodenal. Este procedimiento requiere una intervención precisa al ejecutar la técnica, por lo que es necesario que los pacientes se encuentren inmóviles, ya que aquellos que presentan náuseas o se mueven durante la intervención pueden llegar a manifestar complicaciones respiratorias u otros órganos. La CPRE se indica para los posibles diagnósticos de: colangitis, pancreatitis, obstrucción de vía biliar y otras enfermedades concomitantes. Durante el procedimiento se pueden llevar a cabo técnicas de hemostasia, colocación de endoprótesis, extracción de cálculos, visualización pancreatobiliar, litotricia con láser y esfinterectomía.(3)

De acuerdo con la necesidad de analgesia, disminución de la ansiedad del paciente y al riesgo aumentado de complicaciones en caso de que el paciente se retorciera o inquietara durante el procedimiento; la sedación se encuentra muy ligada a los procedimientos endoscópicos, de manera que actualmente es obligatorio ofrecerla a los pacientes explicándole ventajas, riesgos, inconvenientes y alternativa de estas. El objetivo que se persigue sedando a los pacientes es doble: por un lado conseguir una buena calidad percibida, gracias a la supresión del dolor y por otro evitar que movimientos intempestivos puedan comprometer la eficacia y seguridad del procedimiento.(3)

Existen varias guías y recomendaciones para la sedación en procedimientos endoscópicos. La sedación tradicional – superficial en la que se usan

benzodiazepinas y opioides es la técnica más utilizada por anestesiólogos y personal de enfermería capacitado.

- **BENZODIAZEPINAS:** Midazolam, siendo el fármaco más utilizado, es una benzodiazepina de acción rápida y duración corta. Proporciona efectos amnésicos muy útiles, aunque variables, debe usarse con precaución en pacientes ancianos, con enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática y problemas respiratorios graves.
- **OPIOIDES:** El de uso más común es el fentanilo y recientemente el remifentanilo. El fentanilo presenta una adecuada potencia analgésica, sin embargo, puede producir depresión respiratoria que se prolonga sobre el efecto analgésico.
- **SEDACIÓN CON PROPOFOL:** (2-6 diisopropilfenol). Actualmente ha sido de elección en las sedaciones para procedimientos endoscópicos por su inicio de acción (30-40 segundos) y su corta semivida (4-5 minutos). El Propofol representa una ventaja por su carácter antiemético, por el contrario, su principal inconveniente es que su ventana terapéutica es muy estrecha obligando a un adecuado ajuste de dosis, la cual se ve influenciada por las características del paciente como son: edad, uso crónico de alcohol, obesidad y estado clínico; las cuales pueden influir en la respuesta a este fármaco manifestando alteraciones hemodinámicas importantes y depresión respiratoria. (16)

El uso de Propofol está contraindicado en pacientes alérgicos al mismo, así como en pacientes cardiopatas con fracción de eyección baja o en condiciones de riesgo de broncoaspiración. La presencia en la emulsión de componente de huevo y soja lo hicieron inicialmente desaconsejable para su uso en pacientes con antecedentes de alergias a estos alimentos. No obstante, en la actualidad existe evidencia de la utilización segura del propofol en casos de alergia al huevo, siempre y cuando no se haya producido anafilaxia. (3)

Muchos gastroenterólogos mencionan que la profundidad de la anestesia o sedación proporciona la oportunidad de una exploración más minuciosa, aunque no hay datos que mencionen que se realiza una “mejor exploración”. (6)

USO DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA SEDACION

La endoscopia gastrointestinal superior es un procedimiento estresante para la mayoría de los pacientes; la sedación consciente es una estrategia popular que ofrece mayor comodidad durante el procedimiento, tanto para el paciente como para el anestesiólogo. Las benzodiacepinas han sido los fármacos que más comúnmente se han utilizado para sedación durante procedimientos endoscópicos, sin embargo se han relacionado con mayor incidencia de depresión respiratoria y recuperación prolongada a la sedación; por lo tanto los fármacos que inducen sedación sin producir depresión respiratoria son de mayor interés para los anestesiólogos, entre estos fármacos encontramos a la dexmedetomidina y a la ketamina.

La dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 de acción corta, aprobado en 1999 por la FDA para su uso de sedación en UCI en pacientes de estancia menor a 24h. Posee propiedades ansiolíticas, anestésicas e hipnóticas las cuales se producen a través de la activación específica de receptores postsinápticos alfa2-adrenergicos. La dexmedetomidina parece tener adecuada estabilidad hemodinámica y no producir efectos sobre la respiración; sin embargo se han publicado pocos estudios sobre su comparación y uso en endoscopia gastrointestinal superior.

En un estudio realizado en 2008 por la Sociedad Japonesa de gastroenterología y endoscopia en conjunto con el departamento de anestesia y medicina crítica de Women's Medical School, en Tokio se compararon las propiedades sedantes, el perfil de seguridad, la respuesta cardiovascular y la ventilación del uso de dexmedetomidina vs midazolam para endoscopias.

Se observó la disminución de 13.3% de cifras tensionales diastólicas en el grupo que se uso dexmedetomidina, en comparación con el 8.2% en pacientes que ocuparon midazolam; también se observó una disminución de 12% de las cifras

basales de frecuencia cardiaca tras la administración de dexmedetomidina (Se utilizó dosis 0.6mcgKg para pasar en 10 minutos), en aquellos que se ocuparon benzodicepinas para sedación se demostró aumento no significativo de la frecuencia cardiaca tras el inicio de la endoscopia. La dosis que se utilizó de midazolam fue de 0.05 mgKg. No hubo mayor diferencia en efectos respiratorios y en ninguno de los grupos se presentaron complicaciones ventilatorias. (12)

Se concluyó que la dexmedetomidina es un fármaco tan seguro y eficaz como el midazolam para su uso en sedación en endoscopia. Como desventaja se vio que la dosis carga necesaria (1 mcgKg – Administrados en 10 min) por su tiempo de aplicación puede ser una forma de administración complicada o retardada para el personal; la reducción de catecolaminas endógenas puede desencadenar hipotensión grave y bradicardia. Si la administración es demasiado rápida puede haber una repentina liberación de catecolaminas lo cual llevaría a la hipertensión y taquicardia. Como desventaja, se analizó que la mayoría de los pacientes recuerdan completamente el procedimiento, puesto que la dexmedetomidina no produce efectos amnésicos en comparación con el midazolam. (12)

En un estudio publicado en 2016, se comparo el uso de ketamina 250mcgKg vs dexmedetomidina 1mcgKg para manejo de dolor y inconfort postoperatorio en pacientes en quienes se coloco catéter de nefrostomía o se realizó cistoscopia y se mantuvo sonda vesical en el postoperatorio. Ambos grupos tuvieron adecuada analgesia sin diferencias significativas entre los mismos; la dexmedetomidina condujo a un leve aumento de CO2 sin ocasionar depresión respiratoria: son bradicardia e hipotensión los efectos adversos mas comúnmente relacionados a este farmaco, pero, ningún paciente de los estudiados presentó efectos secundarios catastróficos.

En cuanto al grupo de ketamina, se observó que a los 1-3 min algunos pacientes presentaban disminución de la frecuencia respiratoria, sin llegar a la apnea. Solo un paciente presentó depresión respiratoria, que se cree se relaciona con la velocidad de administración del fármaco. Entre los efectos adversos mas comunes de la ketamina se encontraron sueños perturbadores, alucinaciones visuales, diplopía, y

sensación de flotación. Por lo que se concluyo que la dexmedetomidina tiene un perfil de efectos secundarios mas aceptable en comparación con la ketamina para manejo de dolor postoperatorio. (13)

El uso actual de sedaciones despierto para procedimientos cortos y poco invasivos como son procedimientos endoscópicos, permite la aplicación de fármacos que se han demostrado seguros y con un adecuado efecto analgésico como son la dexmedetomidina y ketamina. Se comparó en 2020 el fentanilo (2mcgKg) -- ketamina (0.5mgKg) vs Dexmedetomidina (1mcgKg) – ketamina (0.5mg-Kg) para sedoanalgesia durante cistoscopias en pacientes adultos entre 23 y 60 años. La escala EVA de dolor en ambos grupos de pacientes previo a cistoscopia no demostraba diferencias significativas. Posterior a la administración, se observó mayor disminución de la presión arterial media en el grupo DEX-KET, la diferencia no fue significativa. Se tuvo una diferencia significativa en la disminución de la frecuencia cardiaca entre los minutos 25 - 50 posterior a la aplicación de los fármacos. Teniendo en el grupo DEX-KET mayor tendencia a la bradicardia. Además se obtuvo un puntaje menor en la escala EVA a los 30 – 60 min del post quirúrgico en aquellos pacientes que recibieron DEX-KET. También se valoró la satisfacción de los pacientes durante el postquirúrgico. Obteniendo un 87% de satisfacción de pacientes que recibieron DEX-KET en comparación con 83% en quienes recibieron FENTA-KET. (8)

Existen diversas publicaciones que mencionan el uso de dexmedetomidina para premedicación sobre todo en pacientes pediátricos; se ha demostrado que uso produce disminución del estado de agitación y la ansiedad al ser separado de sus padres; sin embargo al entrar al área de quirófano los pacientes oponen resistencia en especial al momento de la canalización de una vía periférica; por lo que se ha justificado su uso en combinación con otros agentes anestésicos.

En 2017, se realizó en China, un estudio aleatorizado el cual evalúa 135 niños entre 2 y 5 años en quienes se realizó una premedicación combinada con dexmedetomidina intranasal 2mcgKg y Ketamina VO 3mgKg en comparación con dexmedetomidina 2.5mcgKg o Ketamina 6 mgKg, se observó a los 10 minutos y

durante las primeras 24h del postoperatorio; teniendo como resultado que la utilización conjunta de dexmedetomidina y ketamina producía un adecuado desapego de los padres, incluso con el paciente despierto y permitía una canalización de vía periférica mas exitosa y una aceptación de inducción anestésica mas suave. No se demostraron complicaciones en el uso conjunto de estos fármacos, se vieron eventos adversos no deseados (vomito, alteraciones respiratorias y estrés psicológico en el postoperatorio) en aquellos quienes se utilizó ketamina a dosis 6mgKg sola. (14)

La superioridad de combinar dexmedetomidina y ketamina se demostró en la intubación nasotraqueal con fibroscopio en pacientes adultos y cateterismo cardiaco en niños siempre que se alcanzó el nivel de sedación adecuado, sin causar efectos secundarios excesivos o complicaciones postoperatorias asociadas. En 2008 se publico en la revista American Journal of Therapeutics un análisis retrospectivo, en el cual se evaluó el uso de dexmedetomidina (1mcgKg) y ketamina (2mgKg) en bolo, seguidos de una infusión de ambos medicamentos para cateterismo cardiaco en niños. Teniendo como resultado un aumento de 7 +/- 5 latidos sobre la frecuencia cardiaca basal, sin cambios significativos de la presión arterial, una variación de la medición de CO2 con aumento sobre su valor basal (valores de 37 a 48 mmHg, solo 7 pacientes presentaron > 45 mmHg). Sin embargo en todos los pacientes se logro realizar la canalización arterial y venosa sin respuesta a la infiltración local. Concluyendo que el uso conjunto de estos fármacos proporciona un adecuado nivel de sedación para los pacientes pediátricos observados en este procedimiento. (9)

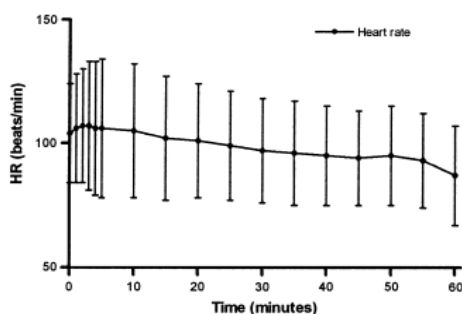


FIGURE 1. Changes in heart rate following the bolus dose of ketamine (2 mg/kg)/dexmedetomidine (1 µg/kg) and the dexmedetomidine infusion.

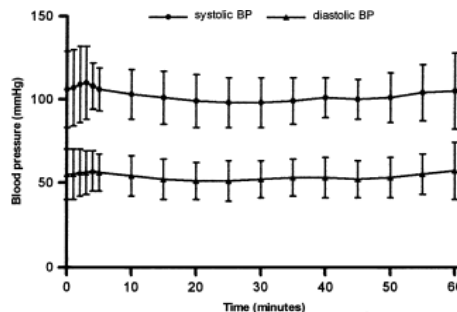


FIGURE 2. Changes in systolic blood pressure (top) and diastolic blood pressure (bottom) over time after the bolus dose of ketamine (2 mg/kg)/dexmedetomidine (1 µg/kg) and the dexmedetomidine infusion.

- (9) Gales A, Maxwell S. Ketamina: Evidencias y usos corrientes. Soc Venez Anesthesiol. 2018;381:1–8.

Informes previos han demostrado la eficacia de la dexmedetomidina sola para sedación en pacientes pediátricos y adultos poco cooperadores para estudios radiológicos no invasivos como son. tomografías, resonancias, así como radioterapia, no obstante la dexmedetomidina no ha sido completamente efectiva para procedimientos dolorosos en cualquier grupo: niños o adultos, la dexmedetomidina se ha visto resulta poco eficaz cuando se usa sola en procedimientos agudos dolorosos.(9)

MONITOREO DE LA SEDACION

El nivel de sedación ideal, es aquel que proporciona un grado de sueño en el que el paciente pueda ser fácilmente despertado sin dolor, agitación, ansiedad, e idealmente con amnesia del procedimiento. Alcanzar un adecuado nivel de sedación permite evitar la infra o sobreutilización de fármacos. (4)

El objetivo de sedación debe ser fijado previo al procedimiento y debe ser evaluado constantemente para evitar un discomfort o sedación excesiva; y en dado caso debe modificarse.

La herramienta ideal utilizada para el monitoreo debería tener validez (permitir diagnosticar con precisión los diversos niveles de sedación), confiabilidad (mostrar el mismo resultado a lo largo del tiempo y entre los diferentes examinadores) y factibilidad (que sea fácil de administrar, recordar y comunicar entre los diferentes examinadores). Estas características permiten no solo la titulación precisa del nivel

de sedación sino también la corrección oportuna de otras causas de alteración de la conciencia tales como dolor, delirium o alteraciones de la conciencia secundarias a injuria cerebral aguda.(2)

Muchas veces las herramientas de valoración pueden ser subjetivas es decir, a través de escalas de valoración u objetivas a través de monitorización y medición. Existen escalas clínicas específicas para valorar la sedoanalgesia, aquellas que tienen mayor aceptación actualmente son:

- ESCALA DE RAMSAY
- MOTOR ACTIVITY ASSESSMENT SCALE (MAAS)
- ADAPTATION TO INTENSIVE CARE ENVIRONMENT (ATICE)
- MINNESOTA SEDATION ASSESSMENT TOOL (MSAT)
- RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE (RASS)
- SEDATION AGITATION SCALE (SAS)
- VANCOUVER INTERACTION AND CALMNESS SCALE (VICS)

De estas las mas ocupadas y aceptadas por su alta confiabilidad y validez son SAS y RASS, las cuales tienen un alto grado de aceptación por el equipo de salud y fácil aplicación. (2)

Niveles de sedación moderados y profundos (RASS -3,-4 y -5) deben ser alcanzados en presencia de un anestesiólogo, recordar que la interacción de drogas puede ocasionar una sobredosificación y desencadenar complicaciones.

Cuando se alcanzan niveles de sedación profundos, el paciente pierde su capacidad de comunicación lo que puede aumentar el riesgo de morbilidad asociado a dolor durante el procedimiento.

La ASA recomienda la monitorización continua de todos los pacientes que serán sometidos a sedación. Los parámetros son similares a los utilizados en una anestesia general: Oximetría de pulso, electrocardiograma, medición CO₂, PANI. La omisión de la medición del CO₂ puede dejar desapercibido un estado de hipoventilación y un soporte ventilatorio inadecuado. Proporcionar oxígeno a través de una canula nasal es otra recomendación que debe llevarse a cabo incluso en sedaciones superficiales. (18)

Tabla 4 comorbilidades en pacientes programados para estudios endoscópicos

Tabla 4. Porcentaje de enfermedades asociadas según el tipo de exploración.

Tipo de exploración	EPOC (%)	SAOS (%)	Cardiopatía (%)
Gastroskopias	25,5	18,3	27,1
Colonoscopias	24,4	18,2	26,7
USE	22,9	24,3	29,8
CPRE	28,6	26,6	32,4
p valor	n.s.	n.s.	n.s.

EPOC: enfermedad obstructiva pulmonar crónica; SAOS: síndrome apnea obstructiva del sueño; USE: ecoendoscopia; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; N.s.: no significativo.

(3) Igea F, Casellas JA, González-Huix F, Gómez-Oliva C, Baudet JS, Cacho G, et al. Sedation for gastrointestinal endoscopy. Clinical practice guidelines of the sociedad española de endoscopia digestiva. Rev Esp Enfermedades Dig. 2014;106(3):195–211.

CAPITULO 3

JUSTIFICACION

Se ha demostrado que el uso de opioides retrasa el alta de pacientes en cirugía ambulatoria; entre las causas más comunes son náusea y vómito postoperatorio.

Por lo que se han formulado técnicas de anestesia libre de opioides, para disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias asociadas a opioides.

Entre las complicaciones más comunes está la depresión respiratoria; actualmente se sabe que por su mecanismo de acción; la depresión respiratoria no está asociada al uso de ketamina y dexmedetomidina.

Los pacientes que presentan depresión respiratoria requieren de apoyo ventilatorio con presión positiva e incluso manejo avanzado de la vía aérea. Actualmente se sabe; que durante el procedimiento de intubación o ventilación con presión positiva la emersión de "flush" respiratorios es mayor; lo que puede aumentar la propagación de virus y bacterias en el área de quirófano.

Optar por una técnica de sedación libre de opioides nos aporta la posibilidad de disminuir complicaciones intra y postanestésicas.

A lo largo de los años se ha demostrado que el uso de opioides para manejo anestésico puede provocar efectos adversos como náusea y vómito postoperatorio (NVPO), depresión respiratoria e hiperalgesia en el postquirúrgico. Por lo que la tendencia actual es disminuir su utilización para mejorar la calidad de recuperación anestésica, medida por la disminución de NVPO, dolor postoperatorio.

El uso de anestesia con fármacos como son ketamina y dexmedetomidina tiene como intención disminuir las complicaciones graves en el postquirúrgico en pacientes con obesidad mórbida susceptibles a presentar apnea obstructiva del sueño, alteraciones ventilatorias importantes y depresión respiratoria.

El uso de opioides tiene efectos secundarios importantes que retrasan el alta en caso de cirugía ambulatoria, prolongan la hospitalización por náusea, vómito, íleo, depresión respiratoria, hiperalgesia, disfunción hormonal, inmunológica, retención urinaria, prurito, etc.

Una adecuada recuperación post anestésica, disminuye la estancia hospitalaria por efectos adversos como NVPO, dolor y depresión respiratoria en UCPA, bajando así los costos hospitalarios del paciente. Además al tener una adecuada recuperación y menor riesgo de depresión respiratoria disminuye la necesidad de una vigilancia tan estrecha en el área de UCPA. Mejorando así el desempeño del personal de enfermería y anesthesiólogos y pudiendo realizar varios procedimientos contiguos con seguridad.

Muchos pacientes, con antecedentes de malas experiencias tras recibir diversas técnicas anestésicas pueden sufrir de ansiedad previa al procedimiento quirúrgico. El ofrecer una técnica que a ellos les brinde mejor calidad de recuperar disminuyendo la incidencia de malestar postquirúrgico como es NVPO, dolor mejor la percepción de la calidad anestésica en los individuos, aumentando su satisfacción con la técnica anestésica.

Además el uso de KETAMINA-DEXMEDETOMIDA como sedoanalgesia disminuye la incidencia de depresión respiratoria, lo que brinda mayor seguridad para el manejo anestésico de procedimientos endoscópicos.

La ansiedad es una de las manifestaciones mas comunes que se presentan en aquellos pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico. Se desarrolla a través de inquietud y poca cooperación durante la intervención; con el fin de brindar una mejor atención y permitir una adecuada realización de los procedimientos, en este caso endoscópicos, se ha optado por utilizar una sedación adecuada que permita una recuperación oportuna, amnesia, analgesia y disminución de las complicaciones durante el transanestésico (asociadas a la ventilación).

El manejo de la sedación despierto es actualmente aceptada puesto que se ha visto disminución en las complicaciones sobretodo asociadas al automatismo ventialtorio y mayor estabilidad hemodinamica con el uso conjunto de dexmedetomidina y ketamina. Por lo que se decidió su estudio en pacientes que fueran sometidos a procedimientos endoscópicos en los que existe la necesidad de sedación.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Se han propuesto diferentes técnicas de sedación para la realización adecuada de procedimientos endoscópicos. Entre las más comunes es la combinación de una benzodiacepina (midazolam), Propofol y algún opioide, frecuentemente fentanilo. Sin embargo se ha demostrado que 18% de los pacientes en quienes se aplica Propofol – Opioide sufre de hipotensión significativa durante el procedimiento (TA sistólica <90 mmHg) y cerca del 10% de los pacientes pueden manifestar hipoxemia (satO₂ <90%) y la necesidad de apoyo ventilatorio; de las cuales 0.13% de estas fueron complicaciones severas con saturación de oxígeno menor a 87% y de estas se ha visto que el 6% requieren manejo avanzado de la vía aérea.

Siendo estas complicaciones son factores importantes que pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes sometidos a endoscopia, además que en muchos países las sedaciones a veces son ofertadas por personal de enfermería capacitado, pero, sin el adiestramiento adecuado para el manejo avanzado de la vía aérea. Se ha observado también que entre el 18 y 32% de los pacientes sometidos a estudios endoscópicos padecen enfermedades como EPOC, SAOS o cardiopatías, mismas que en caso de presentar alguna complicación respiratoria pudieran desencadenar escenarios complicados durante la endoscopia. (17)(19)

Por lo que definida esta problemática, se optó por realizar un protocolo de sedación buscando fármacos que permitieran la adecuada sedoanalgesia disminuyendo la posibilidad de complicaciones respiratorias; definidas como desaturación <90% y pérdida del automatismo ventilatorio que requiera apoyo con presión positiva o manejo avanzado de la vía aérea.

PREGUNTA

¿ CUAL ES EL EFECTO SEDOANALGESICO CON EL USO DE LA COMBINACION DE KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS DE TUBO DIGESTIVO EN PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL GENERAL PUEBLA DE JULIO 2020 A JULIO 2021?

HIPOTESIS

El efecto sedoanalgesico con el uso de la combinación de dexmedetomidina – ketamina en sedoanalgesia para la realización de procedimientos endoscópicos de tubo digestivo en pacientes adultos es buena

HIPOTESIS NULA

El efecto sedoanalgesico con el uso de la combinación de dexmedetomidina – ketamina para la realización de procedimientos endoscópicos de tubo digestivo en pacientes adultos no es buena

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la sedoanalgesia en procedimientos endoscópicos de tubo digestivo con el uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina

Analizar el efecto sedoanalgesico con el uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina en procedimientos endoscópicos de tubo digestivo. .

OBJETIVO ESPECIFICO

Medir la profundidad de sedacion con la escala de RASS.

Integrar la viabilidad del uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina en procedimientos endoscópicos, mediante la integración de la profundidad anestésica y la evaluación del dolor

Identificar las principales complicaciones asociadas al uso de dexmedetomidina – ketamina en bolo en procedimientos endoscópicos de tubo digestivo

Medir el uso de la técnica libre de opioides para sedoanalgesias con la combinación de ketamina y dexmedetomidina, mediante la variación de signos vitales en el periodo pre, trans y post anestésico

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL PROYECTO

ANALITICO: Analizó si el uso de sedación libre de opioides es adecuado para procedimientos endoscópicos

EXPERIMENTAL: Se asignó una dosis previamente establecida y se valoró el efecto de sedoanalgesia

PROSPECTIVO: Se inició previo a la sedación y terminó al momento de recuperación de esta

TRANSVERSAL: El tiempo de medición será en el pre, trans y post anestésico

ENSAYO NO CONTROLADO: Se evaluará la respuesta en el mismo grupo de sujetos.

TIPO Y CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:

Ensayo no controlado, Analítico, experimental, prospectivo longitudinal

POBLACION:

Del Hospital General Eduardo Vazquez Navarro

Se eligirá de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años)
- Pacientes los cuales ingresan de manera urgente o programado a procedimientos endoscópicos de tubo digestivo.
- Pacientes ASA I, II, III.

- Pacientes sin contraindicaciones para el uso de ketamina y dexmedetomidina
- Pacientes que acepten y hayan firmado el consentimiento informado para la participación en el proyecto.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con antecedente de patología psiquiátrica
- Pacientes que no acepten participar en el proyecto

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes que presenten eventos adversos relacionados al procedimiento endoscópico

Pacientes que presenten eventos adversos relacionados a la administración del fármaco y complicaciones hemodinámicas o respiratorias

Pacientes que durante el procedimiento requieran más de 1 bolo de rescate o modificación de la técnica anestésica para la realización del estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se calculó una muestra de 270 participantes de acuerdo a la fórmula: $Z^2 * (P) * (1-P)/C^2$ donde $P = 0.5$, $Z = 95\%$ confianza, $C =$ Margen de error (5)

Sin embargo, por cuestiones externas al investigador y a la unidad hospitalaria (Pandemia por COVID19) se lograron juntar 71 participantes.

METODO:

1. Se utilizó monitorización tipo I a todos los participantes
2. Se colocó O₂ a 3 l/min a través de puntas nasales
3. Se aplicó una dosis de midazolam a 0.03 mg/kg a todos los participantes

4. Se aplicó una dosis de ketamina (0.5mgKg) más dexmedetomidina (0.2mcgKg) diluída en 20 ml de solución salina 0.9%, se pasó de forma fraccionada en 5 minutos (1/3 en el minuto 1, 2/3 minuto 3, 3/3 minuto 5)
5. En caso de poca cooperación del paciente se aplicó un bolo de 20 mg de propofol como rescate
6. En caso de bradicardia con datos de bajo gasto, se aplicó una dosis de atropina de 500 mcg
7. Se monitorizó durante todo el procedimiento TA, FC y saturación de oxígeno. Y se registró en el período pre, trans y post procedimiento.
8. Se midió y registró la profundidad de sedación con la escala de RASS durante el trans anestésico
9. Se evaluó analgesia durante el post anestésico con la escala numérica del dolor

DEFINICION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	MEDICION	DEPENDENCIA
PANENDOS COPIA	PROCEDIMIENTO QUE SE USA ENDOSCOPI	PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS REALIZADOS	CUALITATIVA	DI COTOMICA	SI / NO	DEPENDIENTE

	O PARA LA VISUALIZACION DEL ESOFAGO, ESTOMAGO, DUEDENO	EN EL HOSPITAL GENERAL DEL SUR				
COLONOSCOPIA	PROCEDIMIENTO EN EL QUE SE UTILIZA UN ENDOSCOPIO PARA LA VISUALIZACION, DE COLON RECTO Y PORCION DISTAL INTESTINO DELGADO		CUALITATIVA	DI COTOMICA	SI/NO	INDEPENDIENTE
SEXO	GRUPO AL QUE PERTENECE CADA SEXO	HOMBRE / MUJERE	CUALITATIVO	DI COTOMICA, NOMINAL	FEMENINO / MASCULINO	
EDAD	AÑOS DE VIDA DE UNA PERSONA	EDAD EN AÑOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO	CUALITATIVA	DI SCRETA	AÑOS CUMPLIDOS	
TENSION ARTERIAL	FUERZA EJERCIDA POR LA SANGRE A LAS PAREDES DE LAS ARTERIAS	TENSION ARTERIAL REGISTRADA PRE, TRANS Y POST ANESTESICA	CUALITATIVA, CONTINUA		TENSION MEDIDA COM BAUMANOMETR O ESTANDAR DE	

					QUIROFANO PRE, TRANS Y POST ANESTESICA
FRECUENCIA CARDIACA	CANTIDAD DE LATIDOS DEL CORAZON EN UN MINUTO	FRECUENCIA CARDIACA REGISTRADA PRE, TRANS Y POST ANESTESICA	CUANTITATIVA, CONTINUA		FRECUENCIA CARDIACA MEDIDA POR OXIMETRIA DE PULSO Y EKG PRE, TRANS Y POST ANESTESICA
SATURACION OXIGENO	MEDIDA DE LA CANTIDAD DE OXIGENO DISPONIBLE EN SANGRE	SATURACION DE OXIMETRO REGISTRADA PRE, TRANS Y POST ANESTESICA	CUANTITATIVA CONTINUA		SATURACION DE OXIGENO REGISTRADA POR PULSIOXIMETRIA, PRE, TRANS Y POST ANESTESICA

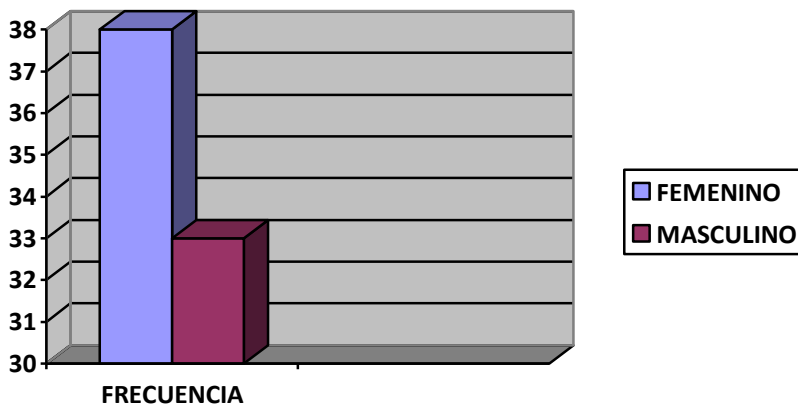
RASS	ESCALA DE SEDACION Y AGITACION QUE MIDE EL ESTADO DE SEDACION / AGITACION EN UN PACIENTE BAJO SEDACION	VALOR OTORGADO DE ACUERDO A LA ESCALASE DEFINE COMO ADECUADO -1, -2	CUANTITATIVO CONTINUA		DE +4 A -5 EN EL TRANSA NESTESICO	
COMPLICACIONES	BRADICARDIA APNEA PARO	1 SI 2 NO	CUANTITATIVO	DIAGNOSTICO	1 SI 2 NO	

Se recabó toda la información en un documento de excel y se analizó por medio del uso de SPSS

RESULTADOS:

Se encontraron las siguientes características; de un total de 71 participantes se tuvo un 53.5% de participantes del género femenino y 48.5% del género masculino.

Tabla 5 GRAFICA FRECUENCIA GENERO



La edad mínima de los participantes fue de 19 años, la máxima de 87 años. Con una mediana de 49 años. Se tuvo una desviación estándar de 15.7 para un total de 71 participantes.

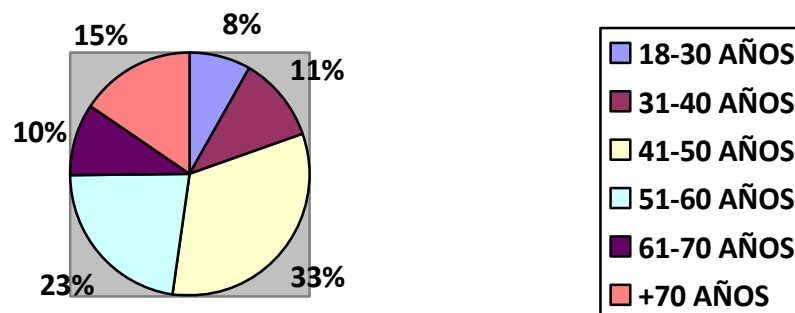
Tabla 6 DATOS ESTADISTICOS EDAD

Estadísticos

EDAD

N	Válidos	71
	Perdidos	0
Mediana		49.0000
Moda		47.00 ^a
Desviación estándar		15.70591
Mínimo		19.00
Máximo		87.00

DISTRIBUCION ESTADISTICA DE LA EDAD



De un total de 71 procedimientos realizados se obtuvieron los siguientes datos. Donde 1= Colonoscopia, 2= Endoscopia alta, 3= Endoscopia + colonoscopia

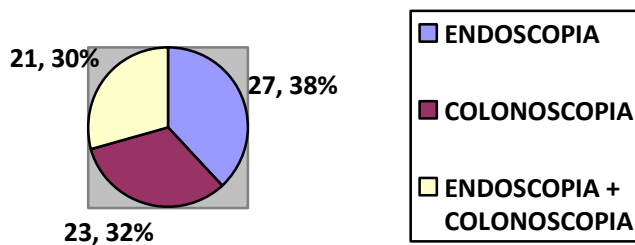
Tabla 7 RESULTADOS ESTADISTICOS PROCEDIMIENTOS

1 COLONOSCOPIA, 2 ENDOSCOPIA, 3 COLONOSCOPIA + ENDOSCOPIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1	23	32.4	32.4	32.4
2	27	38.0	38.0	70.4
3	21	29.6	29.6	100.0
Total	71	100.0	100.0	

Del total de procedimientos, endoscopias fueron los que se realizaron con mayor frecuencia representando un 27.38% cuando se realizaron como único procedimiento.

DISTRIBUCION ESTADISTICA DE PROCEDIMIENTOS



Se evaluó la incidencia de complicaciones. Representando 1= SI hubo complicaciones, las consideraciones que se tuvieron para asignar como complicación fueron: la presencia de bradicardia que requiriera manejo con atropina, caída de la tensión arterial media que requiriera manejo con vasopresor o complicaciones respiratorias que requieran apoyo con presión positiva o manejo avanzado de la vía aérea. 2= No hubo complicaciones.

Se obtuvieron los siguientes resultados. Con una desviación estándar de 0.166 y una media de error estándar de 0.019. Los resultados se evaluaron a través de T de student, con un intervalo de confianza de 95%.

Tabla 8 ESTADISTICA COMPLICACIONES

Estadísticas de muestra única

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
1 SI, 2 NO	71	1.9718	.16663	.01978

Tabla 9 REFERENCIA DE COMPLICACIONES

Prueba de muestra única

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
1 SI, 2 NO	99.710	70	.000	1.97183	1.9324	2.0113

No se observó relación entre la aparición de complicaciones y el uso de la combinación de dexmedetomidina y ketamina para sedoanalgesia en procedimientos endoscópicos de tubo digestivo.

Se analizó de acuerdo con ANOVA la relación que existe entre el uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina y la modificación de la frecuencia cardíaca durante el procedimiento.

Tabla 10 ESTADÍSTICA DE FRECUENCIA CARDIACA

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	l	Sig
	Media	Desviación estándar	Mediana de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior				
FCP ar RE - 1 FCTRAN S	4 .29 577	11. 83022	1.4 0399	1.4 9561	7.0 9594	3 .060	7 0	.00 3

ANOVA

FCTRANS

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2537.005	3	845.668	3.670	.016
Dentro de grupos	15437.95	67	230.417		
Total	17974.95	70			

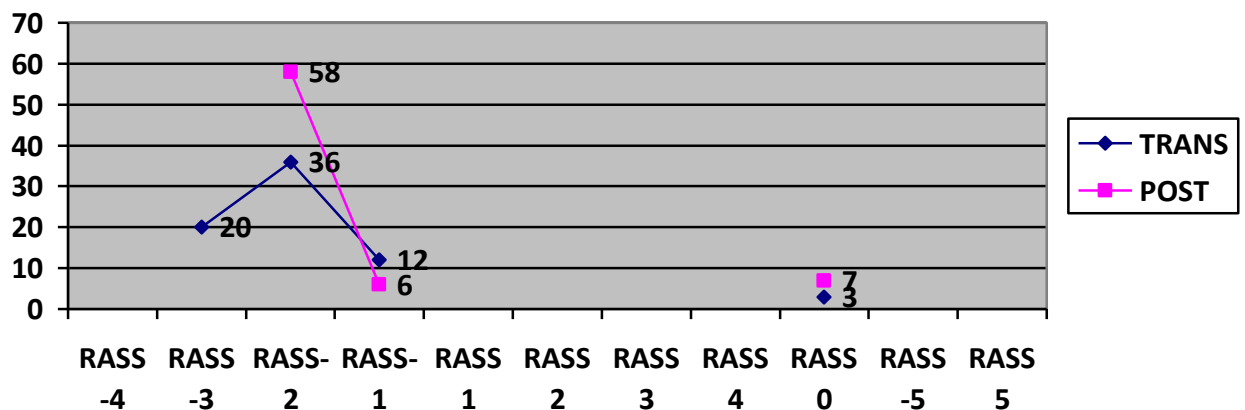
ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
S	TATRAN Entre grupos	102.450	3	34.150	.235	.872
	Dentro de grupos	9752.508	67	145.560		
	Total	9854.958	70			
TAPOST	Entre grupos	214.081	3	71.360	.504	.681
	Dentro de grupos	9478.905	67	141.476		
	Total	9692.986	70			
ANS	SATO2TR Entre grupos	296.919	3	98.973	.788	.505
	Dentro de grupos	8418.572	67	125.650		
	Total	8715.491	70			
OST	SATO2P Entre grupos	296.866	3	98.955	.788	.505
	Dentro de grupos	8418.571	67	125.650		
	Total	8715.437	70			

S	FCTRAN	Entre grupos	2537.005	3	845.668	3.670	.016
		Dentro de grupos	15437.95	67	230.417		
		Total	17974.95	70			
			8				
	FCPOST	Entre grupos	1786.906	3	595.635	4.487	.006
		Dentro de grupos	8894.333	67	132.751		
		Total	10681.23	70			
			9				

Se observó una P significativa en la modificación de la frecuencia cardiaca, con disminución de la misma durante el trans y post anestésica; en relación al nivel de sedación -2 medido con la escala RASS.

DISTRIBUCION ESTADISTICA SEDACION (RASS)



Del total de participantes evaluados 36 presentaron una escala de sedación durante el procedimiento de un RASS -2 siendo un porcentaje de 51.4%, el resto de los participantes desarrollaron una escala de sedación RASS -1 y -3 sin complicaciones asociadas; pudiéndose realizar el procedimiento endoscópico requerido.

Durante el postanestésico 58 de los participantes se encontraron con un RASS -2 en el área de UCPA, sin complicaciones asociadas.

CONCLUSIONES:

Después del análisis estadístico para la evaluación de sedoanalgesia con el uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina en procedimientos endoscópicos de tubo digestivo, se observó que la combinación de dichos fármacos representa una opción para la realización de métodos diagnósticos o terapéuticos que requieran el uso de sedoanalgesia; puesto que el 100% de los procedimientos realizados con ketamina y dexmedetomidina tuvieron un adecuado nivel de sedación que permitió la cooperación del paciente y la mínima respuesta ante el estímulo doloroso sin necesidad de cambiar de técnica anestésica o dosis subsecuentes para la realización de los mismos.

No se observaron complicaciones asociadas al uso de la combinación de ketamina y dexmedetomidina, sin embargo se tuvo una $P = 0.016$ que representó significancia estadística para la modificación de frecuencia cardíaca asociada a los fármacos. Viéndose mayor disminución de la frecuencia en el trans anestésico; no obstante ningún paciente requirió el uso de fármacos de rescate como atropina o vasopresores.

La combinación de ketamina y dexmedetomidina representa una opción adecuada para el paciente obeso con alto riesgo de complicaciones asociadas al manejo de la vía aérea. Además, el uso de una técnica libre de opioides abre una posibilidad de manejo a los pacientes que tengan factores de riesgo para el desarrollo de NVPO y para aquellos en quienes el uso de opioides represente desventajas que puedan complicar el manejo anestésico, como son pacientes adictos a sustancias de abuso, pacientes con antecedentes de varias anestésias generales en quienes las dosis requeridas para sedación sean mayores y pacientes con características de vía aérea difícil que pudieran desarrollar complicaciones graves asociadas al manejo de las mismas.

Lista de figuras y tablas

Tabla 1 secuencia niveles de sedacion¡Error! Marcador no definido.

Tabla 3 ESCALA RAMSAY¡Error! Marcador no definido.

Tabla 4 escala rass.....¡Error! Marcador no definido.

Tabla 5 - midazolam farmacologia.....¡Error! Marcador no definido.

Tabla 6 fentanilo farmacologia.....¡Error! Marcador no definido.

Tabla 7 comorbilidades en pacientes programados para estudios endoscopicos26

Bibliografía

1. Héctor L, Toussaint S. ¿Sedación? Límites y responsabilidades. Rev Mex Anesthesiol. 2015;38(S1):67–9. El Delirium En Cuidados Críticos. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(2):
2. Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque Actual De La Analgesia, Sedación Y

- 126–39.
Available
from:
<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.03.002>
3. Igea F, Casellas JA, González-Huix F, Gómez-Oliva C, Baudet JS, Cacho G, et al. Sedation for gastrointestinal endoscopy. Clinical practice guidelines of the sociedad española de endoscopia digestiva. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2014;106(3):195–211.
 4. Trabajo YGDE. Monitorización de la sedación. 2008;45–52.
 5. Dumonceau JM, Riphaus A, Schreiber F, Vilman P, Beilenhoff U, Aparicio JR, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline - Updated June 2015. Vol. 47, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2015. p. 1175–89.
 6. Ronald DM. MILLER

- ANESTESI
A.
OCTAVA.
Cohen NH,
Eriksson
LA,
Wiener-
Kronish JP,
Young WL,
editors.
Vol. 53,
Journal of
Chemical
Information
and
Modeling.
Madrid,
España:
ELSERVIE
R; 2015.
854–856 p.
7. Chenge-
Said J,
Campeñac
ho-Asencio
M de los Á,
Castellano
s-Acuña M
de J.
- Nuevos
usos de la
vieja
amiga:
Ketamina.
Rev Mex
Anesthesiol.
2016;39(4):
S262–4.
8. Modir H,
Moshiri E,
Yazdi B,
Kamalpour
T,
Goodarzi
D,
Mohamma
dbeigi A.
Efficacy of
dexmedeto
midine-
ketamine
vs.
fentanylket
amine on
saturated
oxygen,
hemodyna
mic
responses
and
sedation in
cystoscopy
: A
doubleblind
ed
randomize
d controlled
clinical trial.
Med Gas
Res.
2020;10(3):
91–5.
9. Mester R,
Easley RB,
Brady KM,
Chilson K,
Tobias JD.
Monitored
anesthesia
care with a
combinatio
n of
ketamine
and
dexmedeto
midine
during

- cardiac catheterization. *Am J Ther.* 2008;15(1): 24–30.
10. Gales A, Maxwell S. Ketamina: Evidencias y usos corrientes. *Soc Venez Anesthesiol.* 2018;381:1–8.
11. Lauren K. Dunn MD P. Procedural Sedation and Analgesia in Adults. *DynaMed [Internet]. [cited 2020 Dec 9]; Available from: <https://ezproxy.upaep.mx:2147/drug-review/procedural-sedation-and-analgesia-in-adults>*
12. Hashiguchi K, Matsunaga H, Higuchi H, Miura S. Dexmedetomidine for sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc.* 2008;20(4): 178–83.
13. Akça B, Aydoğan-Eren E, Canbay Ö, Heves Karagöz A, Üzümcügil F, Ankaş Yilbaş A, et al. Comparison of efficacy of prophylactic ketamine and dexmedetomidine on postoperative bladder catheter-related discomfort. *Saudi Med J.* 2016;37(1): 55–9.
14. Qiao H, Xie Z, Jia J. Pediatric

- premedication: A double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine. *BMC Anesthesiol* . 2017;17(1): 1–7.
15. Romagnoli S, Amigoni A, Blangetti I, Casella G, Chelazzi C, Forfori F, et al. Light sedation with dexmedetomidine: A practical approach for the intensivist in different ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(6): 731–46.
16. Dumonceau JM, Riphaut A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio JR, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline - Updated June 2015 [Internet]. Vol. 47, *Endoscopy* . Georg Thieme Verlag; 2015 [cited 2020 Dec 9]. p. 1175–89.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561915/>
17. Maestro-Antolín S, Moreira-Da-Silva B, Santos-Santamarta F, Germade A, Pérez-Citores L, Santamaría A, et al. Severe cardiorespiratory complications derived from propofol sedation monitored by an endoscopist. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(4):237–9.
 18. Kaye AD, Jones MR, Viswanath O, Candido KD, Boswell M V., Soin A, et al. ASIPP guidelines for sedation and fasting status of patients undergoing interventional pain management procedures. *Pain Physician.* 2019;22(3):201–7.
 19. Zhang CC, Ganion N, Knebel P, Bopp C, Brenner T, Weigand MA, et al. Sedation-related complications during anesthesiologist-administered sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A prospective study. *BMC Anesthesiol.* 2020 May 28;20(1).
 20. Benarroch EE. Locus

coeruleus
[Internet].
Vol. 373,
Cell and
Tissue
Research.
Springer
Verlag;
2018 [cited
2020 Dec
7]. p. 221–
32.
Available
from:
[https://link.
springer.co
m/article/10
.1007/s004
41-017-
2649-1](https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-017-2649-1)

