



■ Artículo original

Midazolam *versus* dexmedetomidina en sedación para procedimientos endoscópicos de tubo digestivo alto

Vázquez-Reta JA,¹ Jiménez Ferrer MC,² Colunga-Sánchez A,² Pizarro-Chávez S,³ Vázquez-Guerrero AL,⁴ Vázquez-Guerrero AR.⁵

- 1 Servicio de Endoscopia
- 2 Departamento de Anestesiología Hospital Central Universitario, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México
- 3 Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México
- 4 Centre Antoine Lacassagne, Niza, Francia
- 5 UMAE 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Recibido el 08 de septiembre 2010; aceptado el 13 de octubre de 2010.

■ Resumen

Antecedentes: La endoscopia diagnóstica digestiva alta (EDDA) es un procedimiento seguro, aunque 50% de la morbilidad y 60% de la mortalidad se deben a complicaciones cardiopulmonares.

Objetivos: Comparar la seguridad y eficacia de dexmedetomidina *vs.* midazolam en EDDA.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, doble ciego y aleatorizado para comparar ambos fármacos. Los pacientes con indicación de EDDA fueron sorteados a recibir sedación con midazolam o dexmedetomidina durante el procedimiento. Se comparó: edad, sexo, estado físico

Palabras clave: Dexmedetomidina, midazolam, endoscopia, sedación, ensayo clínico aleatorizado, México.

■ Abstract

Background: *The diagnostic upper gastrointestinal endoscopy (UGI) is a safe procedure although 50% to 60% morbidity and mortality due to cardiopulmonary complications.*

Objective: *To compare safety and efficacy of dexmedetomidine *vs.* midazolam in UGI.*

Methods: *We conducted a randomized controlled, double-blind, clinical trial to compare the two drugs. Patients with an indication of UGI were randomized to receive sedation with dexmedetomidine or midazolam during the procedure. We compared age, sex, physical status (ASA), body mass index (BMI), degree of sedation (Ramsay scale), recovery*

Keywords: Dexmedetomidine, midazolam, upper gastrointestinal endoscopy, sedation, randomized clinical trial, Mexico.

(clasificación de la ASA), índice de masa corporal (IMC), grado de sedación (escala de Ramsay), tiempo de recuperación y grado de satisfacción del paciente con procedimiento.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes con indicación de EDDA y se asignaron 20 en cada brazo. Ambos grupos mostraron una distribución similar por género, edad, IMC y estado físico (ASA). El nivel de sedación inicial y final fue similar de acuerdo con la escala Ramsay. El grupo dexmedetomidina tuvo una menor tiempo de recuperación (7.1 vs. 15.8 min, $p < 0.05$) y mayor satisfacción (9.9 vs. 9.0, $p < 0.05$). Los efectos adversos se presentaron en una proporción similar en ambos grupos.

Conclusiones: El midazolam y la dexmedetomidina son adecuados para procedimientos endoscópicos de tubo digestivo alto. La dexmedetomidina ofrece menor tiempo de recuperación y mayor satisfacción del paciente.

time and degree of satisfaction with the procedure.

Results: Forty patients with an indication of UGI were included (20 in each arm). Both groups showed a similar distribution by sex, age, BMI and ASA physical status. The level of sedation was similar starting and ending the procedure according to the Ramsay scale. The dexmedetomidine group had a shorter recovery time (7.1 vs. 15.8 min, $p < 0.05$) and satisfaction (9.9 vs. 9.0, $p < 0.05$). Adverse effects occurred in similar proportions in both groups

Conclusions: Midazolam and dexmedetomidine are suitable for endoscopic procedures of upper digestive tract. Dexmedetomidine offers shorter recovery time and better patient's satisfaction.

■ Introducción

La endoscopia digestiva diagnóstica alta (EDDA) es un procedimiento seguro, con una morbilidad de 0.1% y mortalidad de 0.01%.^{1,2} Las complicaciones cardiopulmonares son raras (0.06% a 0.4%) pero constituyen 50% de la morbilidad y 60% de la mortalidad.³ Se caracterizan por la disminución de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y se asocian con un aumento en la frecuencia de arritmias, siendo la taquicardia sinusal la más frecuente.^{4,5} Los pacientes sedados parecen tolerar mejor estos procedimientos. La forma más común de sedación consiste en una combinación de una benzodiacepina, que tiene propiedades amnésicas, ansiolíticas y sedantes, con un opioide que provee analgesia, amnesia adicional y una acción sinérgica en la sedación.⁶ Sin embargo, esta combinación provoca con frecuencia disminución de la SaO₂ y ocasionalmente, complicaciones cardiopulmonares.⁷ El midazolam es una benzodiacepina ampliamente

utilizada, con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y de relajación muscular. Aunque tiene una duración de acción corta sobre el sistema nervioso central uno de sus efectos adversos es la depresión respiratoria.⁸

La dexmedetomidina es un agonista alfa₂-adrenérgico altamente selectivo, con efectos hipnóticos y sedantes. Se administra principalmente en pacientes en estado crítico, por producir una sedación-analgésica con menor depresión respiratoria.⁹ Su uso, sin embargo, se ha asociado a mayor hipotensión y bradicardia comparado a midazolam.¹⁰ Es un potente antisialogogo, característica deseable en la endoscopia diagnóstica digestiva alta (EDDA).^{11,12}

■ Objetivo

Determinar y comparar la seguridad y eficacia del uso de dexmedetomidina y midazolam en la EDDA.

■ Métodos

Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, doble ciego y aleatorizado para comparar ambos fármacos. Todos los pacientes procedentes de la consulta externa que acudieron en forma ambulatoria al servicio de Endoscopia del Hospital Central Universitario de la Universidad Autónoma de Chihuahua para la realización de EDDA, fueron considerados para el estudio. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 17 años, sin contraindicaciones para el empleo de cualquiera de los dos medicamentos de este estudio, que aceptaran otorgar con consentimiento informado firmado. Se excluyeron pacientes sometidos a endoscopia terapéutica, con ≥ 3 puntos de la clasificación del estado físico de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA),¹³ con sospecha de hemorragia digestiva activa, con inestabilidad hemodinámica o que requirieran hospitalización.

Cada paciente seleccionó un número dentro de una urna, el cual se cotejó con una tabla de números aleatorios del uno al 40 (20 números en cada brazo) para la asignación del tratamiento respectivo. Una vez asignado, cada enfermo se canalizó con solución Hartmann, se administró oxígeno suplementario con puntas nasales a 3 L/min y se mantuvo bajo monitoreo no invasivo tipo I (electrocardiografía, SaO_2 y presión arterial). A todos los participantes se administró anestesia local con lidocaína aerosol al 10%.

Las bolsas se prepararon por una enfermera, se mezclaron, rotularon y se administraron del siguiente modo:

- a. Midazolam. Se prepararon dos bolsas de solución fisiológica de 100 mL. La primera sin fármaco, se rotuló como bolsa uno para ese grupo y se administró en forma inicial a razón de 0.5 mL/kg en 20 minutos. La segunda bolsa contenía dos ampulas de 15 mg de midazolam (300 mcg/mL) rotulándose como bolsa dos y se administró a dosis de 100 mcg/kg/hora.
- b. Dexmedetomidina. Se prepararon dos bolsas. Cada una contenía una ampolleta de 200 μg diluida en 100 mL solución fisiológica (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) rotulándose como bolsa una y una segunda bolsa con la misma dilución rotulándose como bolsa dos. De la bolsa uno se administró a dosis de impregnación a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 20 minutos y la segunda bolsa

de mantenimiento se administró a 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

La infusión se suspendió en ambos grupos al término del procedimiento endoscópico. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo endoscopista y el mismo anestesiólogo, con panendoscopia PENTAX EG 3400.

Se analizaron las siguientes variables independientes: anestesia con midazolam o dexmedetomidina, edad, sexo, puntaje ASA e índice de masa corporal (IMC). También se consideraron las siguientes variables dependientes: puntaje de Ramsay¹⁴ (**Tabla 1**), escala visual análoga (EVA),¹⁵ tiempo de recuperación anestésico, signos vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial).

Los signos vitales fueron registrados en un instrumento de recolección de datos. Se registraron cada cinco minutos (durante la impregnación y el procedimiento) y cada 15 minutos hasta la recuperación completa del paciente. Se registró el grado de sedación de acuerdo a la escala de Ramsay al inicio y al final del procedimiento y cada 15 minutos hasta la recuperación total. La comodidad del paciente y el grado de satisfacción del procedimiento se registraron cuando el paciente estuvo totalmente recuperado según la escala visual análoga del 0 al 10, donde el 0 es no satisfacción y 10 el mayor grado de comodidad o satisfacción.

Los procedimientos endoscópicos se suspendieron al presentarse bradicardia sostenida de menos de 50 latidos por minuto, hipotensión (tensión arterial media [TAM] < 60 mmHg) y depresión respiratoria. Todos estos casos se manejaron de acuerdo a los criterios de apoyo vital avanzado.

Análisis estadístico: El tamaño de la muestra se estimó para la comparación de dos medias en el tiempo de recuperación, para probar la hipótesis nula de $m_1 = m_2$, en donde m_1 es la media del tiempo de recuperación de la población en el tratamiento experimental y m_2 la media del tiempo de recuperación de la población en el tratamiento de control, bajo los siguientes supuestos: un valor de alfa de 0.05, un poder de 0.80, una m_1 de ocho minutos, una m_2 de 10 minutos una DS1 de dos minutos y una DS2 de dos minutos con una relación n_1/n_2 de uno. El resultado del tamaño fue 16 pacientes en cada brazo de tratamiento. Considerando eventuales pérdidas, se estimó un tamaño de muestra de 20 pacientes por brazo de tratamiento. Se realizó un análisis exploratorio de los datos

■ **Tabla 1.** Escala de Ramsay*.

1. Ansioso, agitado, incontrolable
2. Colaborador, orientado y tranquilo
3. Ojos cerrados, responde a órdenes verbales y a mínimos estímulos
4. Dormido, responde rápidamente a estímulos luminosos y auditivos
5. Dormido, responde perezosamente a estímulos luminosos y auditivos pero responde a estímulos importantes como la aspiración traqueal
6. No responde a estímulos

*Tomado de referencia 15.

recolectados de acuerdo al tipo de escala de medición para determinar errores de captura, valores extremos, normalidad o tipo de distribución de los datos. Las variables cuantitativas se resumieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, cualitativas se resumieron en porcentajes. Se utilizó *t* de Student. Las variables de confusión se controlaron mediante estratificación. Los datos fueron analizados con el programa estadístico STATA 8.0.

■ Resultados

Se incluyeron 40 pacientes con indicación de EDDA y se asignaron 20 en cada brazo. El grupo con midazolam se integró con 12 mujeres (60%) y ocho hombres (40%) con una edad promedio de 49.7 años. El grupo de dexmedetomidina se compuso por 13 mujeres (65%) y siete hombres (35%), con edad promedio de 48.7 años. No se encontró diferencia significativa en la distribución por género, edad ni IMC entre los grupos (**Tabla 2**).

Todos los procedimientos duraron menos de 20 minutos. Los hallazgos endoscópicos no fueron consignados por no formar parte de los objetivos del estudio.

En cuanto a la clasificación ASA, el grupo que recibió midazolam se integró con 14 pacientes ASA-I (70%) y seis ASA-II (30%), mientras que el grupo de la dexmedetomidina se compuso de 16 pacientes ASA-I (80%) y cuatro ASA-II (20%).

Con respecto al grado de sedación, en el grupo que recibió midazolam tres pacientes permanecieron en Ramsay 1 (15%), siete en Ramsay 2 (35%)

■ **Tabla 2.** Características basales en los grupos de tratamiento.

Variable	Tratamiento		<i>p</i>
	Dexmedetomidina n=20	Midazolam n=20	
Mujeres	13 (65%)	12 (60%)	NS
Hombres	7 (35%)	8 (40%)	NS
Edad en años	48.7 ± 10.5	49.7 ± 16.5	NS
IMC*	27.3 ± 6.8	26.7 ± 6.7	NS
ASA I†	16 (80%)	14 (70%)	0.46
ASA II†	4 (20%)	6 (30%)	NS

*IMC Índice de masa corporal; † ASA clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology.

y 10 en en Ramsay 3 (50%). En el grupo que recibió dexmedetomidina 16 pacientes se mantuvieron en Ramsay 2 (80%) y cuatro en Ramsay 3 (20%). No hubo diferencia significativa en la media del Ramsay inicial y final entre los grupos ($p > 0.05$). El puntaje Ramsay a los 15 minutos posteriores al inicio de la sedación mostró un valor mayor estadísticamente significativo en el grupo de midazolam 1.3 vs. 1.0 ($p < 0.05$) (**Tabla 3**).

El tiempo de recuperación fue significativamente menor en los pacientes tratados con dexmedetomidina (7.1 vs. 15.8 minutos). El puntaje EVA para satisfacción del paciente mostró diferencia significativa a favor de este fármaco (9.9 vs. 9.0, $p < 0.05$) (**Tabla 4**).

En relación con los efectos adversos, estos se presentaron en dos pacientes del grupo de midazolam (10%). Uno presentó bradicardia momentánea al introducir el endoscopio sin que hubiera necesidad de administrar atropina o suspender la infusión del fármaco mientras que otro presentó hipotensión que fue manejada con la administración de 300 mL de solución Hartmann sin que fuera necesario suspender el sedante. En el grupo de dexmedetomidina un paciente (5%) presentó bradicardia sintomática siendo necesaria la suspensión del fármaco y la administración de atropina (10mcg/kg) revirtiendo sin complicación mayor.

■ Discusión

La sedación es el método más utilizado para reducir la ansiedad en pacientes sometidos a EDDA, aunque su papel actual es aún cuestión de debate.¹⁶ Tres

■ **Tabla 3.** Comparación del puntaje Ramsay.

Tratamiento			
Variable	Dexmedetomidina n = 20	Midazolam n = 20	p
Basal	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.6	NS
15 minutos	1.0 ± 0.0	1.3 ± 0.47	0.007
30 minutos	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	NS

esquemas básicos son comúnmente usados para la endoscopia de tubo digestivo alto: anestésicos tópicos, sedantes (especialmente las benzodiacepinas) y agentes analgésicos narcóticos. La sedación en la EDDA ofrece la ventaja de minimizar la ansiedad y el dolor. El medicamento más frecuentemente utilizado es el midazolam, solo o en combinación con petidina,⁶ aunque la endoscopia también puede ser realizada sin medicación en pacientes altamente motivados o aquellos temerosos de los efectos sedantes.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Crítica¹⁷ el sedante ideal debe tener, entre otras, las siguientes características: inicio rápido, vida media corta, mínima depresión respiratoria, ningún efecto cardiovascular, metabolitos inactivos, metabolismo y eliminación no dependiente de las funciones hepática y renal. Ningún medicamento reúne todas estas características, aunque algunos lo hacen en mayor medida que otros. Dentro de ellos están el midazolam y la dexmedetomidina, fármacos objeto de este estudio.

Una búsqueda en PubMed bajo los términos “dexmedetomidina”, “midazolam” y “endoscopy” arrojó cuatro artículos publicados sobre este tema, dos en colonoscopia y dos comparando midazolam y dexmedetomidina en EDDA.^{16,18-20}

La dexmedetomidina es un sedante y analgésico efectivo que se ha utilizado en diversos tipos de procedimientos anestésicos, sin inducir depresión respiratoria, su vida media corta de cinco minutos lo hace apropiado en procedimientos ambulatorios como la endoscopia de tubo digestivo alto. Provee analgesia y reduce los requerimientos de opiáceos.²¹ En el presente estudio, se corroboró la rapidez de recuperación por encima de midazolam, así como la ausencia de casos de hipoxemia. Los principales problemas con la dexmedetomidina podrían ser

■ **Tabla 4.** Comparación de los efectos de la sedación.

Fármaco			
Variable	Dexmedetomidina n = 20	Midazolam n = 20	p
Tiempo de recuperación*	7.1 ± 2.3	15.8 ± 4.7	< 0.05
Satisfacción del paciente**	9.9 ± 0.2	9.0 ± 1.4	< 0.05
Ramsay			
0*	2.1	2.1	NS
15*	1	1.3	p < 0.05
30*	1	1	NS

*En minutos; ** Según escala visual análoga.

los efectos hemodinámicos pues se ha informado hipotensión y bradicardia particularmente con la infusión rápida y en pacientes con cardiopatía preexistente.⁹ Aunque no fue el caso, esta reacción se presentó en un paciente de nuestro estudio. En ninguno de los grupos se presentó depresión respiratoria. Se observó que el empleo de midazolam en infusión, así como el monitoreo continuo ayuda a disminuir el riesgo de depresión respiratoria y demás efectos colaterales que los observados con la administración en bolo.

En cuanto a la satisfacción del paciente según la escala visual análoga, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la dexmedetomidina. El puntaje es estadísticamente favorable a la dexmedetomidina, pero es incierto si esta diferencia es clínicamente relevante.

La utilidad de la sedación en general, y de la dexmedetomidina en particular, para facilitar procedimientos endoscópicos ulteriores, podría ser sujeto de estudios en el futuro. El presente estudio no permite establecer conclusiones al respecto.

En conclusión, el midazolam y la dexmedetomidina son adecuados para procedimientos endoscópicos de tubo digestivo alto. La dexmedetomidina ofrece menor tiempo de recuperación y mayor satisfacción. La dexmedetomidina se muestra como una buena alternativa para la sedación de pacientes sometidos a EDDA.

Referencias

1. Bell GD, McCloy RF, Charlton JE, et al. Recommendations for standards of sedation and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1991;32:823-7.

2. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
3. Gupta PK. Patient monitoring during endoscopy. In: Barkin JS, O'Phelan CA, editors. *Advanced therapeutic endoscopy*. New York: Raven Press, 1994;pp:21-8.
4. Smith MR, Bell GD. Routine oxygen during endoscopy? An editorial review. *Endoscopy* 1993;25:298-300.
5. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy* 1998;30:53-60.
6. Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, Kohler M, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation for gastroscopy: Patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology* 1995;108:697-704.
7. Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/US Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991;37:421-7.
8. Hillier SC, Mazurek MS. Monitored Anesthesia Care. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, 6th ed, Stock MC (ed) *Clinical Anesthesia*, 2009;pp:816-32.
9. Shelly MP: Dexmedetomidine: A real innovation or more of the same? *Br J Anaesth* 2001;87:677-8.
10. Scheinin H, Jaakola ML, Sjoval S. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993;78:1065.
11. Cortinez LI, Hsu W, Sum Ping ST, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics. Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1077-83.
12. White PF, Eng MR. Intravenous anesthetics. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, 6th ed. Stock MC (ed) *Clinical Anesthesia*, 2009;pp:445-64.
13. American Society of Anesthesiologists [página en internet]. ASA Physical Status Classification System. Disponible en: <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
14. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-659.
15. Accura UHD Atención Asistencia Domiciliaria [página en internet]. Arencón A, Llobet E, Rayo F, Moreno C, Nicolau M, Romeu E. Escalas de valoración. Disponible en: http://www.accurauhd.com/doc_escalas.html
16. Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, et al. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol* 2007;21:25-29.
17. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. A systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-9.
18. Dere K, Sucullu I, Budak ET, et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:648-52.
19. Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, et al. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology* 2005;103:269-73.
20. Hashiguchi K, Matsunaga H, Higuchi H, Miura S. Dexmedetomidine for sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *Digestive Endoscopy* 2008;20:178-83.
21. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42