



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

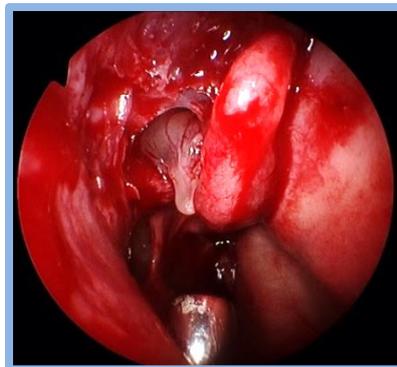
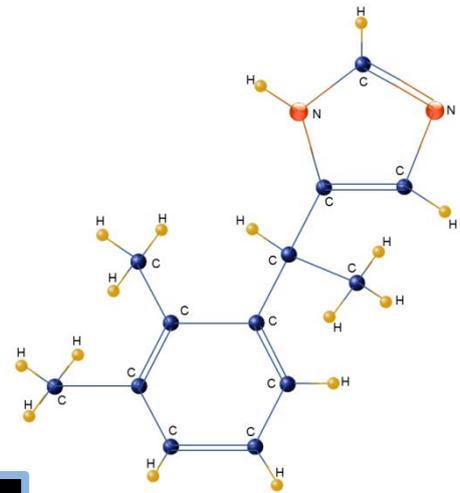
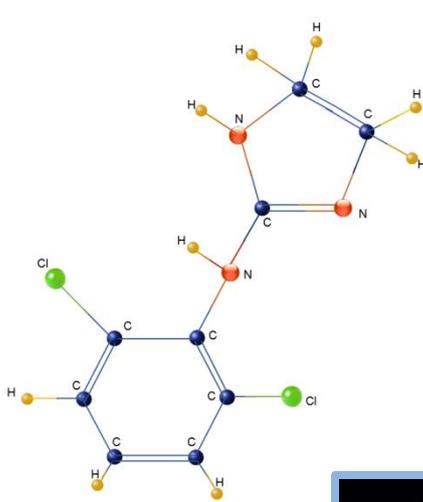
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

Yolanda Escamilla Carpintero

Comparación de dos α_2 agonistas intravenosos como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal: ensayo clínico aleatorizado de clonidina versus dexmedetomidina



Directores de Tesis: Dra. Caridad Pontes García
Dra. Alda Cardesín Revilla
Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen

Tutora de Tesis: Dra. Marta Valle Cano

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

Año 2018

Tesis Doctoral

Yolanda Escamilla Carpintero

Comparación de dos α_2 agonistas
intravenosos como adyuvantes
anestésicos en cirugía endoscópica
nasosinusal: ensayo clínico
aleatorizado de clonidina versus
dexmedetomidina

Directores de Tesis: Dra. Caridad Pontes García

Dra. Alda Cardesín Revilla

Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen

Tutora de Tesis: Dra. Marta Valle Cano

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

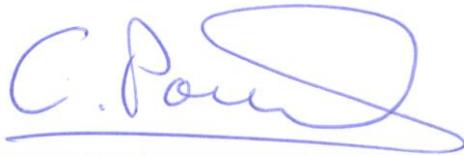
Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

Septiembre de 2018

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología,
Terapéutica y Toxicología

Memoria presentada para optar al título de Doctor dentro del programa de Doctorado del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona por Yolanda Escamilla Carpintero, bajo la codirección de los doctores, Dra. Caridad Pontes García, profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Responsable de la Unidad de Docencia en Farmacología que la UAB tiene en la Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell; Dra. Alda Cardesín Revilla, médico senior del Servicio de ORL de la Corporación Sanitaria Parc Taulí y profesora asociada clínica de ORL en la Unidad Docente del Parc Taulí de Sabadell (UAB) y Dr. Manuel Bernal Sprekelsen, catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Medicina de Valencia.



Dra. Caridad Pontes García
(directora de tesis)



Dra. Alda Cardesín Revilla
(directora de tesis)



Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen
(director de tesis)



Dra. Yolanda Escamilla Carpintero
(doctoranda)



Dra. Marta Valle Cano
(tutora de tesis)

Sabadell, septiembre de 2018

..... a Kostia y David

*En aquel tiempo, tomando Jesús la palabra, dijo:
«Yo te bendigo, Padre, Señor del Cielo y de La Tierra,
porque has ocultado estas cosas a sabios e inteligentes,
y se las has revelado a los ingenuos.
Sí, Padre, porque así te ha parecido bien.*

Mateo 11, 25-26

*Nadie enciende una lámpara
y la cubre con una vasija,
o la pone debajo de una cama,
sino que la pone sobre un candelabro
para que aquellos que entren vean la luz.*

*Pues no hay nada oculto
que no acabe siendo aclarado,
ni secreto que no sea conocido
y salga a la luz.*

Lucas 8, 16-17.

Agradecimientos

Todo trabajo es fruto de un esfuerzo colectivo, en el que participan más personas que aquellas que lo firman.

Quiero expresar mi gratitud, en primer lugar, a la Doctora Alda Cardesín, compañera, amiga y codirectora de esta tesis, por su empeño y su apoyo sin límites para que yo realizase mi tesis; a la Doctora Caridad Pontes por su profesionalidad, ayuda, orientación y por la rigurosidad en sus ideas y reflexiones; y al Doctor Manuel Bernal por su permanente disposición y sus acertadas correcciones y comentarios, fruto de su dilatada experiencia, que han servido para la mejora de este trabajo.

Imposible olvidar a Roser Vives y Marc Fradera, del Servicio de Farmacología Clínica de la Corporación Hospitalaria Parc Taulí y su ayuda durante la realización del ensayo.

También agradezco profundamente a mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Corporación Hospitalaria Parc Taulí y de la Clínica del Vallés, especialmente a los Doctores Silvia López, Caridad Libertad, Alberto Izquierdo, Juan José Zancajo, Joan Marco, Guillermo Marreno y Cristian Hernández, con los que he debatido y aprendido sobre diferentes aspectos de este trabajo. Todos ellos han hecho un hueco en sus múltiples ocupaciones para participar en él y sin su implicación no hubiese sido posible.

Quiero recordar y estoy en deuda con todos mis compañeros del Servicio de ORL del Hospital Parc Taulí: médicos, enfermeras y auxiliares, por su apoyo y ayuda en la realización del estudio, y a todo el personal del Bloque Quirúrgico que ha participado de una manera u otra en las diferentes partes del proyecto. A todos ellos doy las gracias por su inestimable colaboración.

Quiero agradecer también la cooperación del Hospital Parc Taulí, que, a través de las becas otorgadas a esta línea de investigación, han posibilitado la financiación de este trabajo.

A mi familia, especialmente a mi marido, que con su interés y generosidad ha realizado una atenta lectura de los apartados de este trabajo, apuntando cambios positivos. Ha sido mi apoyo incondicional durante estos años.

Por todo ello, parte del mérito de este trabajo no me pertenece, ya que ha sido un trabajo en equipo, de un gran equipo.

Índice de contenidos

1. Resumen.....	18
2. Introducción	21
2.1. Rinosinusitis y cirugía endoscópica nasosinusal.....	21
2.1.1. Rinosinusitis.....	21
2.1.2. Cirugía endoscópica nasosinusal.....	30
2.2. Estrategias para disminuir el sangrado del campo quirúrgico en CENS ..	39
2.2.1. Estrategias previas a la cirugía	39
2.2.2. Estrategias durante la cirugía.....	41
2.2.3. Estrategias de técnica anestésica durante la cirugía.....	43
2.3. Utilización de agonistas α_2 adrenérgicos como adyuvantes anestésicos .	46
2.3.1. Farmacología del sistema nervioso autónomo	46
2.3.2. Tipos de receptores del sistema nervioso autónomo.....	47
2.3.3. Fármacos simpaticomiméticos	55
2.4. Utilización de α_2 agonistas como adyuvantes anestésicos para mejorar el campo quirúrgico en CENS	63
3. Hipótesis y objetivos	64
3.1. Hipótesis.....	64
3.2. Objetivos	64
3.2.1. Objetivo primario.....	64
3.2.2. Objetivos secundarios.....	64
4. Material y métodos	66
4.1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados comparando la utilización de los α_2 agonistas para mejorar el campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal (CENS).....	68
4.1.1. Estrategia de búsqueda	68
4.1.2. Criterios de elegibilidad.....	68
4.1.3. Recogida de datos	70
4.1.4. Variables analizadas	71
4.1.5. Análisis estadístico	71

4.2. Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la cirugía endoscópica nasosinusal.....	72
4.2.1. Diseño del estudio	72
4.2.2. Población del estudio.....	75
4.2.3. Tratamientos de estudio.....	77
4.2.4. Variables de medida	78
4.2.5. Acontecimientos adversos	83
4.2.6. Monitorización.....	89
4.2.7. Análisis estadístico	90
4.2.8. Aspectos éticos.....	93
4.2.9. Gestión de datos y mantenimiento de registros.....	94
5. Resultados	98
5.1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados comparando la utilización de los α_2 agonistas para mejorar el campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal.....	98
5.2. Selección de estudios.....	98
5.2.1. Ensayos clínicos incluidos.....	100
5.2.2. Características de los pacientes.....	104
5.2.3. Dosis de los tratamientos	105
5.2.4. Variables de eficacia y seguridad.....	111
5.2.5. Resultados de los estudios	116
5.3. Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la cirugía endoscópica nasosinusal.....	129
5.3.1. Descripción basal de la población.....	129
5.3.2. Descripción de los tratamientos	132
5.3.3. Resultados de la evaluación del sangrado	132
6. Discusión.....	153
6.1. Revisión sistemática.....	156
6.2. Ensayo clínico	163
6.3. Limitaciones del ensayo clínico	171

7. Conclusiones	177
8. Bibliografía	179
9. Anexos	193
9.1. Anexo 1.- Protocolo de ensayo clínico	193
9.2. Anexo 2.- Información al paciente	194
9.3. Anexo 3.- Consentimiento informado	195

Índice de tablas

Tabla 1. Definición y síntomas de la rinosinusitis.	22
Tabla 2. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal.	32
Tabla 3. Campo quirúrgico según la escala de Fromme en 1986	37
Tabla 4. Campo quirúrgico según la escala de Boezaart 1995	38
Tabla 5. Fármacos hipotensores y su mecanismo de acción	44
Tabla 6.- Efecto simpático y tipo de receptor adrenérgico estimulado.....	53
Tabla 7.- Acciones de las catecolaminas y de los fármacos simpaticomiméticos.....	56
Tabla 8.-Fármacos α_2 agonistas y su utilización.....	57
Tabla 9.- Escala de Jadad	69
Tabla 10. Criterios de elegibilidad	70
Tabla 11. Escala de Boezaart	80
Tabla 12. Escala de Boezaart modificada	81
Tabla 13. Evaluación de calidad de los estudios basada en la puntuación de Jadad	100
Tabla 14. Evaluación del riesgo de sesgo según la clasificación de la Cochrane.....	102
Tabla 15. Características del diseño y la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso adyuvante de los α_2 adrenérgicos en cirugía endoscópica nasosinusal.....	103
Tabla 16.- Características de los pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados, de uso adyuvante de α_2 adrenérgicos en cirugía endoscópica nasosinusal	105
Tabla 17.- Tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos utilizando clonidina.....	107
Tabla 18. Tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos utilizando dexmedetomidina	109
Tabla 19. Variables utilizadas como medidas de sangrado en ensayos clínicos utilizando clonidina	112
Tabla 20. Variables utilizadas como medidas de sangrado en ensayos clínicos con dexmedetomidina	114
Tabla 21. Resultados del sangrado en estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la clonidina en cirugía endoscópica nasosinusal.....	116
Tabla 22. Resultados del sangrado en estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la dexmedetomidina en cirugía endoscópica nasosinusal	118
Tabla 23.- Resumen de resultados en ensayos clínicos utilizando clonidina.....	120
Tabla 24. Resumen de resultados en ensayos clínicos utilizando dexmedetomidina	122

Tabla 25.- Duración de la cirugía y de la anestesia en ensayos clínicos con clonidina	124
Tabla 26.- Duración de la cirugía y de la anestesia en ensayos clínicos utilizando dexmedetomidina	125
Tabla 27.- Efectos adversos en estudios utilizando clonidina.....	126
Tabla 28.- Efectos adversos en estudios utilizando dexmedetomidina.....	127
Tabla 29.- Resultados basales de los pacientes	131
Tabla 30.- Sangrados durante la cirugía.	133
Tabla 31.- Valores de sangrado. Volumen aspirado y pérdida de volumen en sangre	134
Tabla 32.- Valores de sangrado de Boezaart durante la cirugía en intervalos de 60 minutos. Valor medio y desviación estándar	135
Tabla 33.- Valores medios de sangrado, con escala EVA, durante la cirugía en intervalos sucesivos cada 60 minutos. Valor medio y desviación estándar	139
Tabla 34.- Resultados de la anestesia y de la cirugía	152

Índice de gráficas

Gráfica 1.- Nº de pacientes con sangrado promedio > 2 en la escala de Boezaart ..	132
Gráfica 2.- Volumen aspirado y pérdida de volumen de sangre	133
Gráfica 3.- Valores de sangrado medio para el cirujano evaluados con la escala de Boezaart	135
Gráfica 4.- Valores de sangrado medio para el revisor evaluados con la escala de Boezaart	135
Gráfica 5.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para el grupo clonidina	136
Gráfica 6.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para grupo dexmedetomidina	136
Gráfica 7.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por evaluador, para el grupo clonidina	137
Gráfica 8.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por evaluador, para grupo dexmedetomidina	137
Gráfica 9.- Valores de sangrado medio para el cirujano evaluados con la escala gráfica EVA.....	139
Gráfica 10.- Valores de sangrado medio para el revisor externo evaluados con la escala EVA	139
Gráfica 11.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala EVA a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para el grupo clonidina	140
Gráfica 12.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala EVA a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para grupo dexmedetomidina	140
Gráfica 13.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala EVA a diferentes tiempos, evaluada por evaluador, para el grupo clonidina	141
Gráfica 14.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala EVA a diferentes tiempos, evaluada por evaluador, para grupo dexmedetomidina	141
Gráfica 15.- Valores medios de sangrado evaluados con la escala de Boezaart sin modificar	142

Gráfica 16.- Valores medios de sangrado con escala de Boezaart (aumentada).....	143
Gráfica 17.- Valores de sangrado medio con clonidina. Escala de Boezaart. Cirujano versus revisor	144
Gráfica 18.- Valores de sangrado medio con dexmedetomiina. Escala de Boezaart. Cirujano versus revisor	144
Gráfica 19.- Valores medios de sangrado con la escala EVA	145
Gráfica 20.- Valores de sangrado medio con clonidina. Escala EVA. Cirujano versus revisor	146
Gráfica 21.- Valores de sangrado medio con dexmedetomidina. Escala EVA. Cirujano versus revisor	146
Gráfica 22.- Valores medios de sangrado con la escala de Boezaart y EVA. Clonidina	147
Gráfica 23.- Valores medios de sangrado con la escala de Boezaart y EVA. Dexmedetomidina	147
Gráfica 24.- Valores medios de frecuencia cardíaca durante la cirugía.....	148
Gráfica 25.- Medias de la presión arterial sistólica durante la cirugía.....	149
Gráfica 26.- Medias de la presión arterial diastólica durante la cirugía.....	149
Gráfica 27.- Valores de la presión arterial media durante la cirugía.....	150

Índice de figuras

Figura 1.- Clasificación clínica de la rinosinusitis crónica.....	24
Figura 2.- Diagrama de flujo de la selección de estudios.....	97
Figura 3.- Diagrama Consort.....	128

Índice de imágenes

Imagen 1.- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal	25
Imagen 2.- Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal	25
Imagen 3.- Irrigación nasal	34
Imagen 4.- Arterias etmoidales	34
Imagen 5.- Campo quirúrgico sin sangrado	36
Imagen 6.- Campo quirúrgico con sangrado abundante	36

Abreviaturas empleadas

RS	Rinosinusitis
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
EPOS	European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps
ERS	European Rhinologic Society
TC	Tomografía Axial Computerizada
ORL	Otorrinolaringología
RSC	Rinosinusitis crónica
RSA	Rinosinusitis aguda
PN	Poliposis nasal
AAS	Ácido acetil salicílico
COX	Ciclooxigenasa
IgE	Inmunoglobulina E
Na ⁺	Sodio
Ca ⁺⁺	Calcio
Cl ⁻	Cloro
CENS	Cirugía endoscópica nasosinusal
UCI	Unidad de cuidados intensivos
LCR	Líquido cefalorraquídeo
AINES	Anti inflamatorios no esteroideos
RNA	Ácido ribonucleico
MAO	Mono-amino-oxidasa
COMT	Catecol-o-metil-transferasa
mL	mililitro
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ASA	American Society of Anesthesiologists
EVA	Escala Visual Analógica
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media

FC	Frecuencia cardíaca
AA	Acontecimiento adverso
PP	Población por protocolo
CDR	Cuaderno de recogida de datos
N	Número
im	intramuscular
iv	intravenoso
NR	No reportado
N ₂ O	Óxido nitroso
DEX	Dexmedetomidina
CMA	Concentración alveolar mínima
NS	No significativo
CLO	Clonidina
CONT	Control
REMI	Remifentanilo
FOBS	Final opinion on bleeding score
SD	Desviación estándar
lpm	latidos por minuto

1. Resumen

INTRODUCCION: La presencia de sangrado copioso en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial éxito o fracaso en cirugía endoscópica nasosinusal (CENS). La anestesia que incluye α_2 agonistas intravenosos como adyuvantes anestésicos puede reducir el sangrado intraoperatorio. El presente proyecto ha pretendido comparar dos de las pautas anestésicas basadas en estos dos hipotensores α_2 agonistas (clonidina/dexmedetomidina) en CENS.

OBJETIVOS: *Objetivo primario:* Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, evaluada por un evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

Objetivos secundarios: Sistematizar la información disponible sobre la eficacia de fármacos agonistas α_2 como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal. Evaluar los objetivos secundarios del ensayo clínico: comparar: el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada, el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante escalas subjetivas (escala analógica visual- EVA- y escala de Boezaart) evaluadas por el cirujano y evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados, la duración de la CENS y de la anestesia, las complicaciones peroperatorias (hemodinámicas, sangrado copioso, hematoma o enfisema orbitario, fístula de LCR) y postoperatorias, y el tiempo hasta alta del paciente tras la CENS, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.

METODOS: 1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados que comparan la utilización de los α_2 agonistas para mejorar el campo quirúrgico en CENS. 2. Ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la CENS (estudio abierto para el anestesiólogo y ciego para el evaluador externo que ha valorado las cirugías grabadas en video).

RESULTADOS:1.- *Revisión sistemática:* Se han analizado trece ensayos clínicos, concluyendo que los α_2 agonistas mejoran la visibilidad del campo quirúrgico, sin disminuir la duración de la cirugía y sin haber obtenido información suficiente sobre la reducción de las complicaciones.

2.- *Ensayo clínico:* En el análisis de la variable principal del estudio, la proporción de pacientes que tenía un valor promedio de la escala de Boezaart >2 (sangrado intenso) por el evaluador externo que valoró el sangrado del campo quirúrgico mediante la evaluación de los videos de las grabaciones de las cirugías realizadas (un 42,6 % (n=20/47) del grupo clonidina y un 42,6 % (n=20/47) del grupo dexmedetomidina), no se observan diferencias significativas entre los tratamientos. Tampoco se observaron diferencias en las variables secundarias de sangrado, duración ni complicaciones. Si se observaron diferencias en los valores medios de la frecuencia cardíaca, reflejando posibles diferencias en el perfil farmacológico de los productos de relevancia clínica incierta.

CONCLUSIONES: La utilización de agonistas α_2 adrenérgicos como adyuvantes anestésicos en la CENS reduce el sangrado intraoperatorio de manera relevante, mejorando la visibilidad del campo quirúrgico. No hemos encontrado diferencias significativas entre clonidina y dexmedetomidina utilizadas como adyuvantes anestésicos en la reducción del sangrado quirúrgico en CENS.

Resum

INTRODUCCIÓ: La presència de sagnat copiós en el camp quirúrgic és un factor crític en el potencial èxit o fracàs en cirurgia endoscòpica nasosinusal (CENS). L'anestèsia que inclou α_2 agonistes intravenosos com adjuvants anestèsics pot reduir el sagnat intraoperatori. El present projecte ha pretès comparar dues de les pautes anestèsiques basades en aquests hipotensors α_2 agonistes (clonidina/dexmedetomidina) en CENS.

OBJECTIUS: *Objectiu primari:* Comparar el sagnat del camp quirúrgic durant la CENS, en pacients que reben tractament anestèsic hipotensiu basat en clonidina o en dexmedetomidina mitjançant l'estimació realitzada amb l'escala de Boezaart del sagnat del camp quirúrgic modificada, avaluada per un avaluador extern cec a la identitat dels tractaments administrats.

Objectius secundaris: Sistematitzar la informació disponible sobre l'eficàcia de fàrmacs agonistes α_2 com adjuvants anestèsics en CENS. Evaluar els objectius secundaris de l'assaig cínic: comparar el sagnat del camp quirúrgic durant la CENS mitjançant l'estimació de la quantitat de sang aspirada, el sagnat del camp quirúrgic durant la CENS mitjançant escales subjectives (escala analògica visual- EVA- i escala de Boezaart) avaluades pel cirurgià, i avaluades per un avaluador extern cec a la identitat dels tractaments administrats, la durada de la CENS i de la anestèsia, les complicacions peroperatories (hemodinàmiques, sagnat copiós, hematoma o emfisema orbitari, fístula de LCR) i postoperatories, i el temps fins a l'alta del pacient després de la CENS, en pacients que reben tractament anestèsic hipotensiu basat en clonidina o en dexmedetomidina.

MÈTODES: 1. Revisió sistemàtica dels assaigs clínics publicats que comparen la utilització dels α_2 agonistes per millorar el camp quirúrgic en CENS. 2. Assaig cínic aleatoritzat per comparar l'eficàcia de l'anestèsia hipotensiva amb clonidina o dexmedetomidina durant la CENS (estudi obert per l'anestesiòleg i cec per a l'avaluador extern que ha valorat les cirurgies gravades en vídeo)

RESULTATS: *1.- Revisió sistemàtica:* S'han analitzat tretze assaigs clínics, conclouent que els α_2 agonistes milloren la visibilitat del camp quirúrgic, sense disminuir la durada de la cirurgia i sense haver obtingut informació suficient sobre la reducció de les complicacions.

2. Assaig cínic: En l'anàlisi de la variable principal de l'estudi, la proporció de pacients que tenia un valor mitjà de l'escala de Boezaart > 2 (sagnat intens) per l'avaluador extern que va valorar el sagnat del camp quirúrgic mitjançant l'avaluació dels vídeos dels enregistraments de les cirurgies realitzades (un 42,6% (n = 20/47) del grup clonidina i un 42,6% (n = 20/47) del grup dexmedetomidina), no s'observen diferències significatives entre els tractaments. Tampoc es van observar diferències en les variables secundàries de sagnat, durada ni complicacions. Si es van observar diferències en els valors mitjos de la freqüència cardíaca, reflectint possibles diferències en el perfil farmacològic dels productes de rellevància clínica incerta.

CONCLUSIONS: La utilització d'agonistes α_2 adrenèrgics com adjuvants anestèsics en la CENS redueix el sagnat intraoperatori de manera rellevant, millorant la visibilitat del camp quirúrgic. No hem trobat diferències significatives entre clonidina i dexmedetomidina utilitzades com adjuvants anestèsics en la reducció del sagnat quirúrgic en CENS.

SUMMARY

INTRODUCTION: The presence of intense bleeding in the surgical field is a critical factor in the potential success or failure in nasosinusal endoscopic surgery (FESS). Anesthesia that includes α_2 intravenous agonists as anesthetic adjuvants may reduce intraoperative bleeding. The present project was aimed to compare two of the anesthetic regimens based on α_2 agonist hypotensors (clonidine / dexmedetomidine) in FESS.

OBJECTIVES: *Primary objective:* To compare surgical field bleeding during FESS, in patients receiving hypotensive anesthetic treatment based on clonidine or dexmedetomidine by means of a modified Boezaart scale, evaluated by an external evaluator blind to the identity of the treatments administered.

Secondary objectives: To systematize the available information on the efficacy of α_2 agonist drugs as anesthetic adjuvants in FESS. To evaluate the secondary objectives of the clinical trial including: to compare surgical field during FESS by estimating the amount of blood aspirated during the intervention, surgical field during FESS by estimating the intensity of bleeding during surgery by subjective scales (visual analog scale- VAS- and Boezaart scale) evaluated by the surgeon, and by an external evaluator blinded to the identity of the treatments administered, the duration of the FESS and the anesthesia, peroperative and postoperative complications (hemodynamic, severe bleeding, hematoma or orbital emphysema, CSF leak) and the time to discharge of the patient after FESS, in patients receiving hypotensive anesthetic treatment based on clonidine or dexmedetomidine.

METHODS: 1. Systematic review of published clinical trials comparing the use of α_2 agonists to improve the surgical field in FESS. 2. Randomized clinical trial to compare the efficacy of hypotensive anesthesia with clonidine or dexmedetomidine during FESS (open-label study for the anesthesiologist and blind for the external evaluator who evaluated video-recorded surgeries).

RESULTS: 1.- *Systematic review:* Thirteen clinical trials have been analyzed, concluding that α_2 agonists improve the visibility of the surgical field, without reducing the duration of surgery and without evidence on reduction of complications.

2.- *Clinical trial:* In the analysis of the main variable of the study, the proportion of patients who had an average value of the Boezaart scale > 2 (heavy bleeding) by the external evaluator who assessed bleeding in the surgical field through video recordings was not different for clonidine -42.6% (n = 20/47)- and dexmedetomidine -42.6% (n = 20/47)-. No differences were observed in the secondary variables of bleeding, duration or complications. Differences were observed in the mean values of the heart rate, reflecting possible differences in the pharmacological profile of the products of uncertain clinical relevance.

CONCLUSIONS: The use of α_2 adrenergic agonists as anesthetic adjuvants in the FESS significantly reduces intraoperative bleeding, improving the visibility of the surgical field. We have not found significant differences between clonidine and dexmedetomidine used as anesthetic adjuvants in the reduction of surgical bleeding in FESS.

2. Introducción

2.1. Rinosinusitis y cirugía endoscópica nasosinusal

2.1.1. Rinosinusitis

Se define como sinusitis al proceso inflamatorio o infeccioso del seno paranasal que, dada su frecuente asociación con la inflamación de las fosas nasales, es más correcto denominar rinosinusitis (RS).

La rinosinusitis en su conjunto (aguda y crónica) representa un importante problema de salud, debido a su elevada prevalencia, constituyendo una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica diaria para un amplio abanico de profesionales médicos. La frecuencia de la RS se incrementa paulatinamente, de forma similar al incremento experimentado por la rinitis alérgica.

La RS puede ser evaluada por diferentes profesionales (neumólogos, médicos generales, alergólogos, otorrinolaringólogos), lo que constituye un argumento para encontrar conceptos comunes en esta patología.

Hace más de 10 años que se crearon grupos de trabajo para intentar hallar criterios uniformes a la hora de definir y clasificar una rinosinusitis, criterios que nos permiten confrontar resultados y experiencias en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta patología.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) elaboró en el 2005 los documentos de consenso que constituyen nuestras guías actuales en esta patología, la guía EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps)¹, con la aprobación de la European Rhinologic Society (ERS).

2.1.1.1. Definición de rinosinusitis

La Rinosinusitis (con o sin pólipos) se define, según la guía EPOS² como la inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales, caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas: bloqueo / obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior,

hiposmia / anosmia y dolor/presión facial, siendo uno de los dos primeros imprescindibles para el diagnóstico; esta sintomatología tiene que estar acompañada de signos endoscópicos como: pólipos nasales, secreción mucopurulenta en el meato medio o edema / obstrucción mucosa en el meato medio y /o cambios en la tomografía axial computerizada (TC) como cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y /o en la mucosa de los senos paranasales.

Tabla 1. Definición y síntomas de la rinosinusitis.

Síntomas imprescindibles (al menos uno de los dos)	Bloqueo u obstrucción nasal	Rinorrea anterior y/o posterior
Otros síntomas (no son imprescindibles)	± Dolor / sensación de presión nasal	± Pérdida total o parcial del sentido del olfato

+

Alteraciones en la endoscopia nasal	Polipos nasales	Secreción mucopurulenta en el meato medio	Edema y/o obstrucción de la mucosa en el meato medio
y/o			
Alteraciones en la tomografía computerizada (TC)	En la mucosa del complejo ostiomeatal		En la mucosa de los senos paranasales

2.1.1.2. [Epidemiología de la rinosinusitis](#)

Hasta el documento de consenso EPOS, la disparidad de criterios hacía difícil establecer la incidencia de esta patología.

El conjunto de todas las rinosinusitis (RS) representa la enfermedad crónica respiratoria más frecuente (25% de la patología ORL). Se estima que los adultos sufren de 2 a 5 episodios virales de rinosinusitis aguda al año y los niños en edad

escolar unos 10. Aproximadamente entre un 0,5% y un 2,0% de estos episodios víricos agudos se complican con sobreinfecciones bacterianas³. Esto supone, en España, 1 millón de rinosinusitis agudas bacterianas al año.

En Estados Unidos (según la American General Health Survey) el 14,2% de la población padece rinosinusitis crónica (RSC) y, de estos, del 2% al 5% padece poliposis, que es más frecuente en pacientes asmáticos y principalmente en pacientes asmáticos e intolerantes al ácido acetil salicílico (AAS)⁴.

La rinosinusitis aguda (RSA) es casi siempre de naturaleza infecciosa. La rinosinusitis crónica (RSC) puede producirse a partir de procesos inflamatorios.

2.1.1.3. [Clasificación de la rinosinusitis](#)

Según la duración de la enfermedad, la rinosinusitis se clasifica en dos tipos:

- a) Rinosinusitis aguda: < 12 semanas con resolución completa de los síntomas.
- b) Rinosinusitis crónica: >12 semanas sin resolución completa de los síntomas.

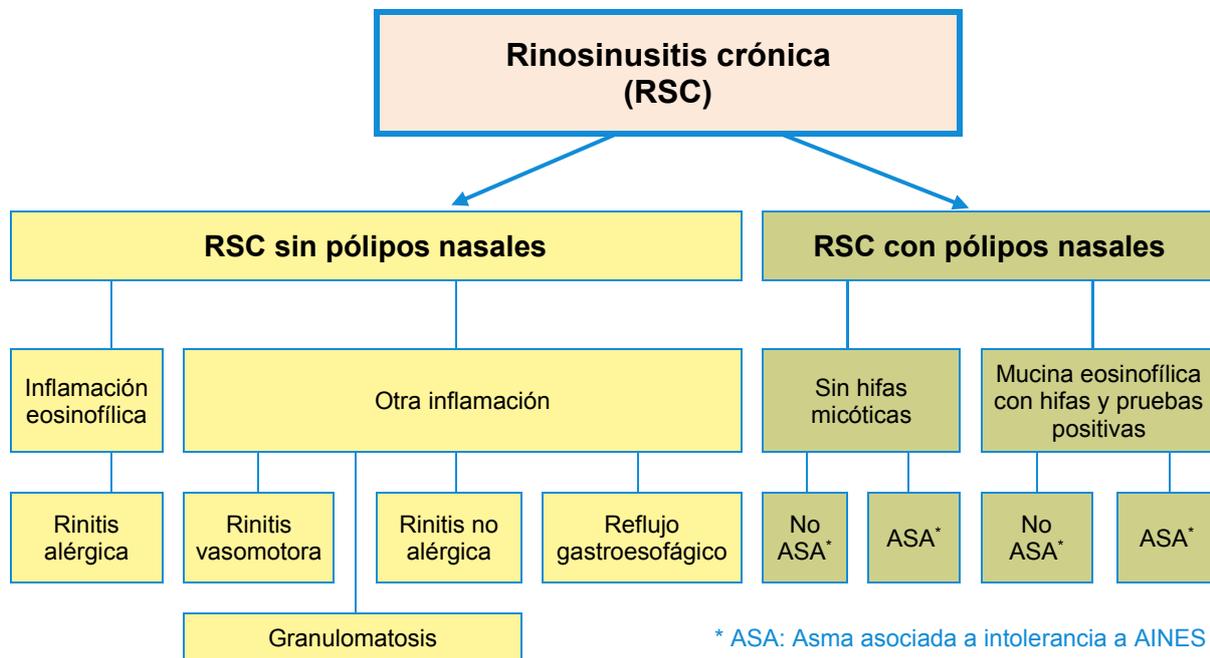
Cuando en un periodo de tiempo tienen lugar uno o varios episodios de rinosinusitis aguda (RSA), con resolución completa de los síntomas después de cada episodio, constituye un cuadro de RSA recurrente y se expresa en forma de número de episodios/año.

Clasificación clínica de la rinosinusitis crónica

Los pólipos nasales y la rinosinusitis crónica se suelen englobar dentro de una única entidad patológica, constituyendo la poliposis nasal un subgrupo dentro de la rinosinusitis crónica. Aproximadamente el 10% de los pacientes con RSC presentan poliposis nasal.

La clasificación clínica, según la EPOS, de la RSC (con o sin pólipos) se muestra a continuación, en la figura 1, en forma de diagrama, remarcándose el concepto de que la poliposis nasal es parte de ella ².

Figura 1. Clasificación clínica de la rinosinusitis crónica



2.1.1.4. Poliposis nasal

La presencia de pólipos en las fosas nasales es bien conocida desde hace más de 4.000 años, siendo las primeras referencias históricas provenientes de la cultura egipcia.

La poliposis nasal (PN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa nasal y de los senos paranasales y que conduce a la formación de pólipos.

Inicialmente se afecta el seno etmoidal y, en su evolución, los senos maxilares, frontales y esfenoidales.

Los pólipos nasales son estructuras “con aspecto de uvas” que se observan en la parte superior de la cavidad nasal y proceden del complejo ostiomeatal.

Están formados por tejido conectivo laxo, edema, células inflamatorias, glándulas y capilares.

En las siguientes imágenes pueden verse dos ejemplos de rinosinusitis crónica: una de ellas con pólipos nasales (imagen 1) y la otra sin pólipos nasales (imagen 2).

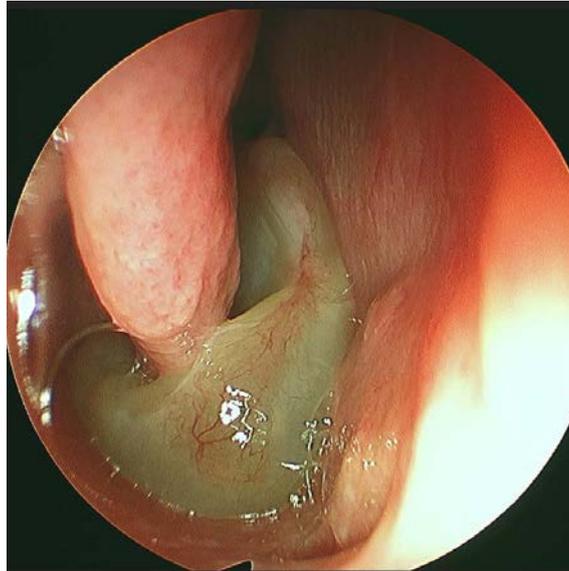


Imagen 1.- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

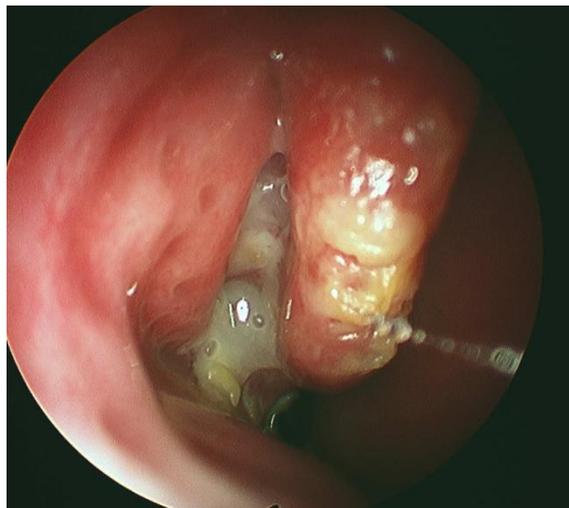


Imagen 2.- Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

El tipo de epitelio que los recubre es variable, aunque en la mayoría de los casos es pseudoestratificado respiratorio y está dotado de células ciliadas y caliciformes.

Las células inflamatorias que aparecen con mayor frecuencia en los pólipos nasales son los eosinófilos, pero también se observan neutrófilos, mastocitos, células plasmáticas, linfocitos, monocitos, y fibroblastos ⁵.

La poliposis nasal afecta a todas las razas, con predominio en el sexo masculino y es más frecuente a medida que aumenta la edad.

Suele manifestarse a partir de los 40 años de edad, y es excepcional en los menores de 10 años, debiéndose pensar en una posible fibrosis quística cuando se diagnostica antes de esta edad ⁶.

Existen una serie de factores que se han relacionado con la formación de poliposis nasosinusal y que se detallan a continuación:

Alergia. Actualmente se encuentra en discusión su papel como causa de poliposis nasosinusal, aunque se puede observar que muchos pacientes de poliposis nasal presentan pruebas cutáneas o determinación de inmunoglobulina E (IgE) positivas disponiendo de abundantes reseñas en la literatura ^{7,8,9,10}.

Asma. La PN se asocia a síntomas bronquiales en un subgrupo de pacientes. En la población general, la PN es el doble de frecuente en los varones, pero la proporción de casos de PN y asma, a la vez, en la población femenina duplica a la de la masculina. En su trabajo, Klossek encuentra que el 26% de los pacientes con PN refieren que son asmáticos, proporción que sólo alcanza el 6% en el caso de los controles ¹¹.

A la inversa, el 7% de los pacientes asmáticos presentan PN, con mayor prevalencia en el caso de asma no atópico. El asma de aparición tardía se asocia a la presencia de PN en un 10-15% de los casos ¹².

Intolerancia al ácido acetilsalicílico. (AAS) En los pacientes con intolerancia al AAS se observa PN en un 36-96% de los casos¹³, y cambios radiológicos de los senos paranasales en el 96%.

Los pacientes con intolerancia al AAS, asma, y PN no suelen presentar atopia y se ha observado que la prevalencia aumenta a partir de los 40 años de edad ¹⁴.

Tabaquismo. En general, los diferentes estudios estiman que el tabaquismo se encuentra con menor frecuencia en los pacientes con PN que en la población general. Rugina y cols, en un estudio prospectivo realizado en Francia, encuentran una prevalencia del tabaquismo del 15,5% en pacientes con PN frente al 35% de la población general ¹⁵. Del mismo modo, Toledano y cols en un trabajo realizado en población española publicado en 2008, describen un 25,5% de fumadores entre los pacientes con PN, frente al 38,9% de un grupo control de sujetos sanos, aunque no hallaron diferencias estadísticamente significativas ¹⁶.

Factores genético-hereditarios. Se ha observado una cierta agregación familiar en la poliposis nasal. Según esta sospecha genética, la poliposis nasal es una enfermedad poligénica. Se ha detectado una mayor frecuencia significativa del haplotipo HLA-DR7 en pacientes que asocian poliposis nasal, asma e intolerancia a la AAS ¹⁷.

HLA es el nombre general de un grupo de genes de la región del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC), localizada en el cromosoma 6, que codifica las proteínas presentadoras de antígenos de la superficie celular. Según Luxenberger y cols¹⁸, existe una asociación entre el HLA-A74 y la presencia de PN, el cociente de posibilidades (odds ratio) de aparición de PN es entre dos y tres veces superior en los sujetos portadores de los haplotipos HLA-DR7-DQA1*0201 y HLA-DR7- DQB1*0202.

El riesgo de aparición de PN puede llegar a ser hasta 5,53 veces superior en los sujetos con el haplotipo HLADQA1* 0201-DQB1*0201 ¹⁹.

Es también significativa la existencia de un factor racial ya que la elevada eosinofilia tisular de la PN es típica de la raza caucásica, sin embargo, en China la PN no es eosinofílica ²⁰.

Factores ambientales. No se han observado diferencias en la prevalencia de la RSC con PN en relación con el entorno del paciente o con la presencia de contaminantes en el trabajo ¹⁵.

En un estudio se observó una asociación entre la aparición de PN y el uso de estufas de leña utilizadas como fuente principal de calefacción ²¹.

Efecto mecánico. Se refiere a las alteraciones del flujo aerodinámico del aire, donde a mayor estrechez de la fosa nasal mayor importancia del fenómeno de Bernoulli y mayor presión negativa a la que se ve sometida la mucosa inflamada.

Esta presión negativa podría afectar la mucosa sinusal de la región etmoidal y, añadido a factores de edema local y alteraciones del flujo mucociliar, promovería la estasis del moco ²².

Teoría vasomotora. Se produciría una disfunción autonómica de la mucosa nasosinusal encontrándose un incremento de aminas (catecolaminas, histaminas, serotonina). Los pólipos se formarían por un incremento de la permeabilidad vascular y edema submucosa por la activación de receptores α -adrenérgicos ²³.

Efecto inflamatorio. Los procesos inflamatorios de la mucosa nasal son favorecedores en la aparición de la poliposis nasosinusal. Se sabe que diferentes citoquinas están presentes en los pólipos y de éstas principalmente las interleuquinas GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6 y IL-8 ²⁴.

Recientemente otros autores han identificado la presencia de otras citoquinas como exotoxina y RANTES que actúan como quimiotácticos para eosinófilos y mastocitos, lo que condiciona, con su presencia, el aumento de los mecanismos de inflamación local a través de la estimulación intrínseca promoviendo la síntesis de colágeno y la formación de pólipos ²⁵.

Dado que los pacientes con Tríada de Widal (poliposis asociada al asma y a la intolerancia al AAS) son también intolerantes a otros antiinflamatorios, se ha sugerido un papel importante de la ciclooxigenasa (Cox) en esta patología. Se ha demostrado la

presencia constitutiva de Cox-1 y Cox-2 en los pólipos nasosinuales, así como la regulación a la baja de la Cox-2 en pacientes con Triada de Widal ²⁶.

Teoría infecciosa. Existen pruebas científicas de la participación bacteriana en la formación de pólipos, comprobada a través de estudios en animales a los que se les produce artificialmente sinusitis crónica y la aparición de pólipos. Sin embargo, por su localización y la obstrucción del ostium, la participación bacteriana también puede ser secundaria.

La utilización de antibióticos no disminuye la incidencia y prevalencia de la poliposis nasosinusal. Hay estudios que han evaluado la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica frente a enterotoxinas estafilocócicas A y B observando un aumento significativo en los pacientes con PN y asma sugiriéndose un posible papel de estos superantígenos bacterianos ²⁷.

Las teorías recientes implican también a los hongos saprófitos en la patogenia de la PN, dando origen al concepto de sinusitis fúngica alérgica y, al todavía más nuevo, de sinusitis fúngica eosinofílica ^{28, 5}.

Teoría del transporte electrolítico. Se ha investigado el transporte electrolítico en el cultivo de las células epiteliales de los pólipos nasales. Bernstein y Yankaskas ²⁹ han demostrado que la absorción de sodio (Na⁺) y la permeabilidad al cloro (Cl⁻) están aumentadas en los pólipos respecto a la mucosa del cornete inferior. En base a este resultado se ha utilizado la furosemida intranasal para prevenir la penetración de calcio (Ca⁺⁺) en los pólipos bloqueando la activación de mediadores y evitando la recurrencia a largo plazo, especialmente después de la cirugía.

Por todo lo anteriormente expuesto, los conocimientos actuales apoyan la hipótesis de una patogenia multifactorial en la que los pólipos se originarían a partir de una base inflamatoria crónica persistente condicionada por un microambiente local.

2.1.2. Cirugía endoscópica nasosinusal

La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) es la técnica quirúrgica que tiene como finalidad el tratamiento de la patología nasosinusal mediante su abordaje con ayuda del endoscopio, consiguiendo un mejor control visual y un tratamiento más preciso de las lesiones nasales.

La técnica quirúrgica se realiza a través de los orificios de las fosas nasales por lo que no suele quedar ninguna cicatriz externa.

En el acto quirúrgico, se pretende la extirpación de las lesiones y de las estructuras vecinas afectas, respetando al máximo la mucosa que tapiza las cavidades sinusales e intentando conservar la mayor funcionalidad de las fosas nasales y de los senos paranasales.

2.1.2.1. Indicaciones de CENS

La CENS en la indicación de tratamiento de la rinosinusitis crónica poliposa o no poliposa, debe reservarse para aquellos casos en los que el tratamiento médico adecuadamente indicado ha fracasado ².

A continuación, se resumen las indicaciones de la CENS en la rinosinusitis crónica:

- Sinusitis crónica refractaria al tratamiento médico
- Sinusitis crónica poliposa difusa
- Mucocele o piocele sinusal
- Sinusitis fúngicas
- Sinusitis crónica complicada (abscesos subperiósticos, abscesos cerebrales, meningitis, flemón mejilla, osteomielitis, trombosis del seno cavernoso)
- Sinusitis secundaria a obstrucción tumoral

2.1.2.2. Complicaciones de la CENS

Las complicaciones en cirugía endoscópica vienen determinadas por las estructuras circundantes que están en riesgo. Entre ellas se incluyen complicaciones menores, que se resolverán espontáneamente, complicaciones mayores que necesitarán de reingreso, tratamiento médico agresivo, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), transfusiones de sangre con secuelas de mayor o menor consideración y, por último, complicaciones catastróficas que serán irreversibles³⁰.

A continuación, en la tabla 2, pueden verse clasificadas las complicaciones de la cirugía endoscópica, divididas en cuatro tipologías, en función de la localización de la complicación:

- complicaciones orbitarias,
- complicaciones intracraneales,
- complicaciones hemorrágicas y
- un cuarto grupo, donde se sitúan una miscelánea de ellas que no se pueden incluir en los grupos anteriores.

Tabla 2. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal.

Localización	Complicaciones leves	Complicaciones graves
Orbitaria	Enfisema orbitario Equimosis del párpado	Hematoma orbitario Disminución de la agudeza visual/ceguera Diplopía Enoftalmia Lesión del conducto nasolagrimal
Intracraneal	Fístula de LCR sin complicaciones	Fístula de LCR Neumocefalia (presión) Encefalocele Absceso cerebral Meningitis Hemorragia intracraneal (subaracnoidea) Traumatismo cerebral directo
Hemorragia	Cantidad pequeña de sangre Cede por empaquetamiento No necesita transfusión sanguínea	Lesión de la arteria etmoidea anterior Lesión de la arteria esfenopalatina Lesión de la arteria carótida interna Hemorragia que necesita transfusión
Otras	Sinequias Exacerbación leve del asma preexistente Hiposmia Infección local (osteítis) Infección por MRSA después de CENS Rinitis atrófica Mioesferulosis Irritación transitoria del nervio infraorbitario Hiperestesia del párpado o de los dientes	Síndrome de choque tóxico Anosmia Exacerbación grave del asma preexistente o Broncoespasmo Muerte

Dentro de las *complicaciones orbitarias*³¹ se ha de comentar que:

1. Las alteraciones palpebrales clínicamente se manifiestan con edema, equimosis, quemosis o enfisema palpebral que desaparecen en unos días sin problemas.
2. La ceguera se ocasiona por dos mecanismos diferentes: por afectación indirecta de las alteraciones derivadas con la compresión del nervio y del aporte vascular, que si se trata correctamente es reversible total o parcialmente; o por afectación directa del nervio óptico por sección completa o desgarro tras la ruptura de la lámina papirácea, siendo esta complicación irreversible.
3. La diplopia se produce por la lesión de la musculatura extraocular o de los nervios oculomotores, consistiendo su tratamiento en la reparación de los músculos afectados.
4. La epifora se produce al lesionar el hueso lagrimal tras la ampliación de la meatotomía media mediante la pinza de corte retrógrada.

Las *complicaciones intracraneales* como la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), neumoencéfalo, abscesos epidurales o intracerebrales o meningitis, son debidas a la penetración involuntaria en la base del cráneo. La fístula de LCR se diagnostica por presentar rinolicuorrea o al presentar un episodio de meningitis diferida³².

Dentro las *complicaciones hemorrágicas*, tenemos que señalar que durante el acto quirúrgico puede lesionarse la arteria etmoidal anterior o la arteria esfenopalatina. Las hemorragias graves o incluso catastróficas son las debidas a la penetración en la base del cráneo, como hemorragias masivas por afectación de la carótida y/o del seno cavernoso. En caso de hemorragia postoperatoria, se debe colocar un taponamiento nasal anterior y en otros casos, si no se consigue controlar de este modo, se debe localizar el punto sangrante y cauterizarlo³³.

Las *sinequias*, normalmente se forman entre el cornete medio y la pared lateral de la fosa nasal³⁴, siendo las curas postoperatorias con limpieza exhaustiva de la fosa nasal intervenida esenciales en la prevención de las mismas.

2.1.2.3. Cirugía endoscópica nasosinusal y sangrado quirúrgico

Vascularización de la nariz

El aporte sanguíneo a la nariz procede de dos grandes sistemas arteriales de la cabeza y cuello: (*imagen 3*).

- . Arteria carótida interna: arterias etmoidales anteriores y posteriores, ramas de la arteria oftálmica (*imagen 4*)

- . Arteria carótida externa:
 - arteria esfenopalatina, rama de la arteria maxilar interna y arteria palatina anterior, rama de la gran arteria palatina

 - arterias procedentes de las arterias faciales, a través de la arteria labial superior o arcada coronaria superior. Fundamentalmente la rama septal y las ramas nasales laterales.

Imagen 3. Irrigación nasal

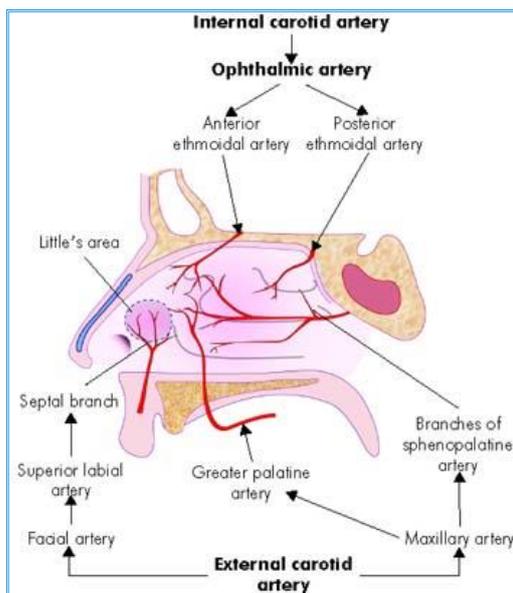
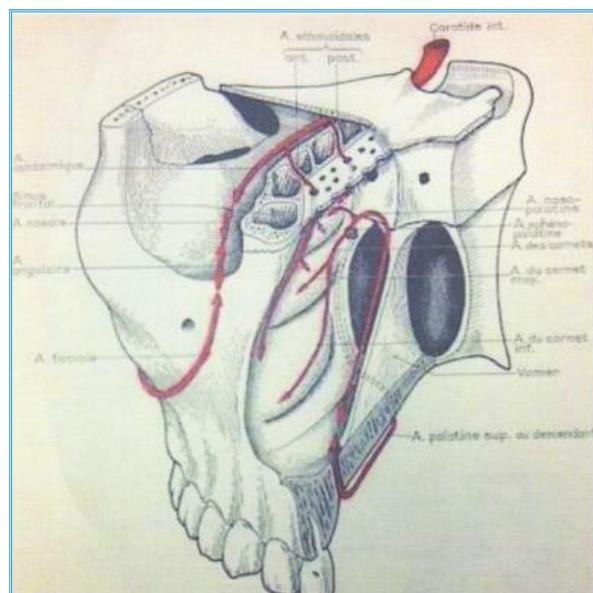


Imagen 4. Arterias etmoidales



La arteria esfenopalatina aporta vascularización al 90% de la nariz y la etmoidal anterior irriga predominantemente el tercio anterior, tanto del septum como de la pared lateral de la fosa nasal ³⁵.

Todas estas grandes arterias se dividen progresivamente en arterias menores. Siguiendo el sentido del flujo sanguíneo nos encontraremos:

- **Arteriolas.** Son vasos de resistencia y regulan el flujo de sangre a los lechos capilares y a las anastomosis arteriovenosas, numerosas en el territorio nasal. En ellas predominan los receptores adrenérgicos α_1 ³⁶.
- **Senos venosos.** Son vasos de capacitancia y tienen una gruesa capa de musculo liso. En ellos predominan los receptores adrenérgicos α_2 ^{37, 38}.
- **Lechos capilares.** La red capilar en el territorio nasal puede considerarse como una de las más extensas del organismo.
- **Anastomosis arteriovenosas.** Parece ser que puentean los lechos capilares y los senos venosos desde las arteriolas precapilares y tienen un papel importante en la regulación de la temperatura y de la humedad.
- **Vénulas postcapilares.** En ellas predominan también los receptores adrenérgicos α_2 . A ellas drenan los lechos capilares, los senos venosos y las anastomosis arteriovenosas.
- **Sistema óseo de canales de Havers.** Este sistema se ve expuesto al fresar el hueso o denudar la mucosa. Canaliza estructuras vasculares sin musculo liso, por lo que no responden al estímulo adrenérgico y la hemostasia se produce aquí solo por la activación de la formación del coágulo.

El campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal

El sangrado quirúrgico ha sido siempre una de las principales preocupaciones de todos los cirujanos y un factor importante en la duración y en los resultados de la cirugía general, siendo aún más relevante en la CENS.

El sangrado en la CENS dificulta la visualización adecuada del campo quirúrgico, ya que lo oscurece y mancha la lente del endoscopio, aumentando el riesgo de complicaciones intraoperatorias, requiriendo en ocasiones la interrupción de la intervención e incluso poniendo la vida del paciente en situación de riesgo.

En las siguientes imágenes se aprecia un campo quirúrgico sin sangrado (imagen 5) y otro con sangrado abundante que dificulta la visualización de las referencias anatómicas (imagen 6).

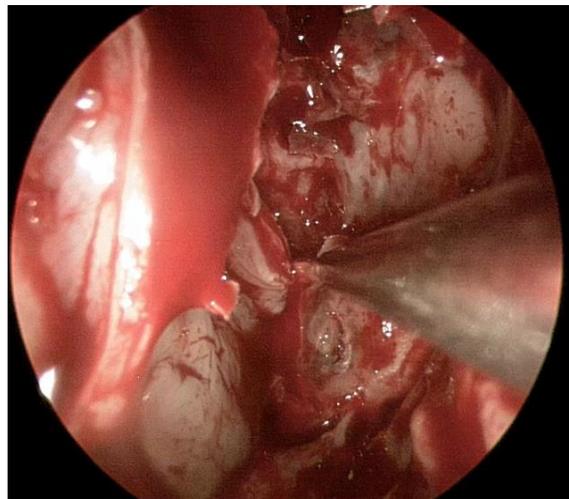


Imagen 5.- Campo quirúrgico sin sangrado

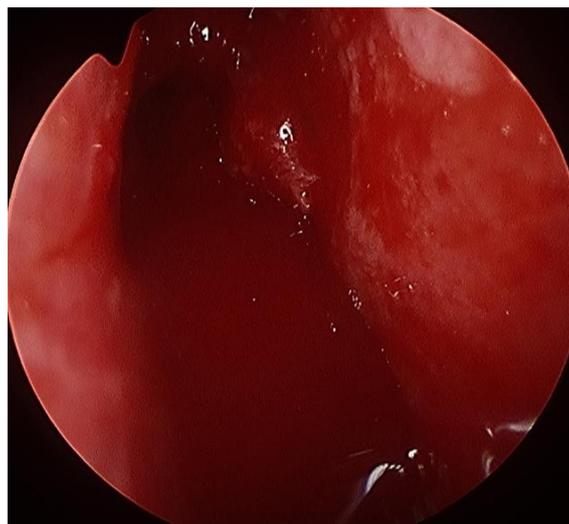


Imagen 6.- Campo quirúrgico con sangrado abundante

Las complicaciones potenciales en este campo como ya se han comentado previamente, incluyen la lesión en las arterias de la base del cráneo, la realización de una fístula de líquido cefalorraquídeo, la penetración en la cavidad orbitaria y daños en el nervio óptico y arteria carótida interna ^{39, 40}.

Optimizar el campo quirúrgico es fundamental en esta cirugía.

El primer paso para optimizar la visión del campo quirúrgico es disponer de un sistema de clasificación para el sangrado.

A continuación, en la tabla 3, podemos ver la clasificación de Fromme, que consiste en una escala categórica de 6 puntos, pudiendo ser desde 0, cuando no hay sangrado, hasta 5 cuando éste es un sangrado incontrolado.

Fromme publica en 1986 esta escala de la clínica Mayo demostrando tres ventajas importantes asociadas a la hipotensión en la anestesia:

- disminución del tiempo quirúrgico,
- disminución del sangrado y
- mejora del campo quirúrgico.

Tabla 3. Campo quirúrgico según la escala de Fromme en 1986

Grado 0	No hay sangrado, campo virtualmente sin derrame de sangre en la disección
Grado 1	Sangrado leve que ni si quiera molesta quirúrgicamente
Grado 2	Sangrado moderado, molesto, pero sin incidencias
Grado 3	Sangrado moderado con compromiso quirúrgico moderado
Grado 4	Sangrado intenso, pero controlable, que interfiere de manera significativa
Grado 5	Sangrado masivo incontrolado

Esta escala fue modificada posteriormente por Boezaart (tabla 4) y aceptada por el departamento de Anestesiología y por las secciones de Cirugía Maxilofacial e Investigación estadística médica de la Clínica Mayo^{40,41}.

Tabla 4. Campo quirúrgico según la escala de Boezaart 1995

Grado 0	No sangrado
Grado 1	Sangrado leve que no requiere aspiración
Grado 2	Sangrado leve que requiere aspiración ocasional. La visión del campo quirúrgico no se ve amenazada por el sangrado
Grado 3	Sangrado leve que requiere aspiración frecuente. El sangrado amenaza el campo quirúrgico al cabo de unos segundos después de la aspiración
Grado 4	Sangrado moderado que requiere aspiración frecuente. El sangrado cubre el campo quirúrgico rápidamente después de retirar la aspiración
Grado 5	Sangrado severo que requiere una aspiración permanente. El sangrado aumenta más rápidamente de lo que se puede eliminar con la aspiración. El campo quirúrgico está gravemente amenazado y no es posible realizar la cirugía.

Para Wormald⁴², esta clasificación tiene el problema de que la mayoría de campos son grado 3, algunos 2, y otros grados 4. Sólo en raras ocasiones son grado 1 y 5. Por esta razón desarrolló un puntaje intermedio que permitiera una clasificación más exacta del campo quirúrgico, que por otro lado se demostró, por nuestro grupo de investigación en un trabajo previo, que no aportaba gran información adicional⁴³.

El mismo autor demostró encontrar una correlación entre su escala clínica de valoración del sangrado en el campo quirúrgico ⁴² y la escala de Lund-Mackay⁴⁴, método más ampliamente utilizado para determinar la severidad radiológica de una rinosinusitis crónica en la que cada grupo de senos paranasales es clasificado en 0 si presenta ausencia de opacidad, en 1 si presentan opacidad parcial y en 2 cuando presentan opacidad total, dando como resultado la suma de estos números un valor que varía entre 0 y 24.

2.2. Estrategias para disminuir el sangrado del campo quirúrgico en CENS

Para un control adecuado del sangrado intraoperatorio se han venido adoptando diversas estrategias que podemos dividir en dos grupos: aquellas que se deben considerar antes de la cirugía y las que tienen lugar durante el procedimiento quirúrgico, donde también incluiremos la técnica anestésica.

2.2.1. Estrategias previas a la cirugía

2.2.1.1. Reducción del proceso inflamatorio o infeccioso.

Los mediadores inflamatorios producen vasodilatación, trasudación y edema en la mucosa nasal.

Por ello, la administración de **corticoides** previa a la cirugía es beneficiosa por su efecto antiinflamatorio y antiedematoso, además de potenciar la acción de la adrenalina sobre el músculo liso, prolongando su efecto vasoconstrictor tópico ^{45, 46}.

Estos fármacos reducen el sangrado en el campo quirúrgico y pueden acortar el tiempo de la cirugía en pacientes con rinosinusitis poliposa.

Además, aumentan el espacio en las fosas, facilitando la visualización de las estructuras. Una pauta recomendable para su uso es 1mg de metilprednisolona durante los cinco días antes de la cirugía ⁴⁷.

El uso de **antibióticos sistémicos** preoperatorios puede utilizarse para reducir la carga bacteriana y tratar los procesos infecciosos en curso, reduciendo de este modo la inflamación⁴⁸ y facilitando de este modo la cirugía.

2.2.1.2. Control de la diátesis hemorrágica

Cuando tengamos que intervenir un paciente de CENS, nos podemos encontrar con casos de:

- **Coagulopatías congénitas**: los más comunes son la enfermedad de Von Willebrand y la hemofilia.

Hay muchos subtipos de la enfermedad de Von Willebrand, pero la mayor parte de ellos responde a la desmopresina, administrándose 0,3 gr por Kg por vía endovenosa, 30 minutos antes de la cirugía.

Esta misma pauta también es aconsejada en pacientes con hemofilia A, para su administración previa a la cirugía.

- **Coagulopatías adquiridas.** Antes de intervenir a un paciente de CENS, debemos suspender la medicación antiagregante y anticoagulante. La warfarina debe suspenderse entre 2 y 4 días antes y el ácido acetilsalicílico, los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y clopidogrel entre los 7 y 10 días previos. La heparina es suficiente con suspenderla 6 horas antes ^{49, 50}.

Muchas terapias alternativas y suplementos dietéticos producen alteraciones sobre la coagulación, ^{51, 52, 53, 54} por lo que se recomienda suspenderlos entre 2 y 3 semanas antes.

Entre los suplementos dietéticos más habituales en su uso, actualmente nos encontramos con los siguientes: sauce, jengibre, curry, pimienta de cayena, canela, paprika, orégano, cúrcuma, menta y regaliz que contienen salicilato.

También es recomendable suspender el ginkgo y el ginseng, puesto que son vasodilatadores, así como el ajo, que es antiagregante.

2.2.1.3. Administración preoperatoria de desmopresina intravenosa

Un reciente ensayo clínico aleatorizado realizado por Shao⁵⁵ demuestra la eficacia de la administración preoperatoria de desmopresina intravenosa, a dosis de 0,3g/Kg en pacientes sin coagulopatía y que van a ser sometidos a CENS por rinosinusitis. En este estudio, la pérdida de sangre fue significativamente menor que el grupo de control y los cirujanos estuvieron más satisfechos con la visualización del campo quirúrgico.

2.2.2. Estrategias durante la cirugía

2.2.2.1. Posición del paciente

La posición de antiTredlemburg se usa para reducir la presión venosa a nivel cefálico y así reducir el sangrado mucoso. Se recomienda elevar al paciente unos 20 grados por encima de la horizontal ^{56, 57}.

2.2.2.2. Vasoconstricción tópica

Los vasoconstrictores tópicos son fármacos que actúan descongestionando la cavidad nasal y ampliando su espacio. Dentro de este grupo de fármacos señalamos los siguientes:

- **Adrenalina**: tiene efecto dosis dependiente sobre los receptores α_1 y α_2 , produciendo vasoconstricción en las arteriolas precapilares (efecto α_1) y en las venas de capacitancia y vénulas postcapilares (efecto α_2) responsables del sangrado por fresado excesivo o denudación mucosa. Su uso tópico a concentración 1/1000 está ampliamente difundido sin evidencia de efectos adversos sistémicos ^{58, 59}.

- **Cocaína**: bloquea la recaptación de noradrenalina en las terminales nerviosas, añadiendo al efecto vasoconstrictor, el de anestésico local. No se ha demostrado superior a otros agentes y se ha relacionado con efectos secundarios sistémicos graves, como arritmias y muerte ⁶⁰.

- **Oximetazolina y fenilefrina**: son agonistas parciales adrenérgicos, con efecto predominante α_1 . Teóricamente pueden ser inhibidores competitivos de la adrenalina por lo que algunos autores desaconsejan su uso combinado.

2.2.2.3. Infiltración local

La inyección de un anestésico local con adrenalina puede tener su justificación para disminuir el sangrado peroperatorio. Su eficacia ha sido demostrada cuando se inyecta lidocaína/adrenalina comparado con placebo ⁵⁹. Por otro lado, no parece estar claro

que la infiltración de adrenalina directamente en la fosa pterigopalatina mejore la hemostasia ^{61, 62, 63}.

2.2.2.4. Utilización de materiales hemostáticos

El sangrado de pequeño flujo (capilar venoso y de pequeñas arteriolas) se puede controlar con la aplicación tópica de biomateriales reabsorbibles. Los que aportan más beneficio son el colágeno microfibrilar, la matriz de gelatina y trombina (Tachosil y Floseal), las poli-N-acetilglucosaminas y colas de fibrina ⁶⁴.

2.2.2.5. Irrigación con solución salina caliente

La irrigación con solución salina entre 40-42 grados se ha propuesto como medida para disminuir el sangrado quirúrgico en CENS. El mecanismo de acción no está claro, pero podría producir edema y estrechamiento de la luz nasal que ayudaría a comprimir los vasos abiertos, disminución de la presión sanguínea intraluminal por la vasodilatación y limpieza del exceso de coágulos de la nariz ⁶⁵.

Otros autores recomiendan la irrigación con 20 mL de suero fisiológico a 49 grados, cada diez minutos para disminuir el sangrado y mejorar la visualización tras dos horas de cirugía, pues parece ser que su efecto hemostático se debe a la estimulación de la cascada de la coagulación ⁶⁶.

2.2.2.6. Antifibrinolíticos tópicos e intravenosos

El uso de ácido tranexámico tópico durante la cirugía ha demostrado ser eficaz en la reducción del sangrado y en la mejoría del campo quirúrgico ^{67, 68} y también se ha demostrado su efecto en administración endovenosa a dosis de 10mg/kg, así como el ácido épsilon aminocaproico a dosis de 100mg/Kg ^{69, 70}.

2.2.3. Estrategias de técnica anestésica durante la cirugía

El objetivo de una buena técnica anestésica en CENS consiste en minimizar el sangrado en base a conseguir una adecuada hipotensión controlada asociada a una relativa bradicardia.

Para ello, se deberá disponer de un buen control de la vía aérea, de los niveles de CO₂ y del tono simpático.

2.2.3.1. Control de vía aérea

El uso de la mascarilla laríngea está asociado a una menor aparición de reflejos cardíacos y respiratorios, facilitando así la hipotensión controlada ⁷¹.

2.2.3.2. Control de los niveles de CO₂.

La hipercapnia produce relajación del músculo liso y vasodilatación, pudiéndose incrementar el riesgo de sangrado ⁷².

2.2.3.3. Control del tono simpático e hipotensión controlada

La importancia de la *bradicardia relativa* (por debajo de los 60 latidos por minuto) y de la *hipotensión controlada* (manteniendo una presión arterial media de 55-70 mmHg), se ha demostrado en numerosos estudios que consigue una mejoría en la visualización del campo operatorio ^{73,74}.

A continuación, en la tabla número 5, se numeran los diferentes fármacos que se utilizan actualmente para conseguir una hipotensión controlada y su mecanismo de acción.

Tabla 5. Fármacos hipotensores y su mecanismo de acción

Fármaco hipotensor	Mecanismo de acción
Derivados opioides	Efecto agonista μ
Nitroprusiato	Donador de óxido nítrico
Bloqueantes β adrenérgicos	Bloqueo de los receptores β adrenérgicos a nivel cardíaco
Agonistas α_2 adrenérgicos: clonidina, dexmedetomidina	Agonismo central α_2 : retroinhibición adrenérgica Agonismo parcial α_2 y α_1 periféricos

Los agentes anestésicos generales más frecuentemente recomendados en CENS administrados de forma endovenosa, son el propofol y el remifentanilo ^{75, 76}.

El [propofol](#) tiene efecto depresor del sistema nervioso central, rápida velocidad de actuación y de recuperación dosis dependiente. Su efecto hipotensor es igualmente dosis dependiente.

El [remifentanilo](#) es un potente agonista de los receptores opioides, de acción ultrarrápida con una vida media corta, reduce el tono simpático dosis dependiente, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial, formando parte de las pautas anestésicas que incluyen hipotensión controlada.

Existe controversia entre cuales son los medicamentos antihipertensivos más adecuados durante la cirugía.

En general, aquellos que reducen el tono simpático a nivel central, logran bradicardia relativa mejorando el campo quirúrgico ^{77, 78, 79}, a diferencia de los vasodilatadores periféricos, que producen taquicardia refleja ^{80, 81}.

El [nitroprusiato de sodio](#), al igual que la nitroglicerina, produce relajación del músculo liso. Actúa como un donador de óxido nítrico, por lo que su acción vasodilatadora está mediada por la activación de la forma soluble de la guanilciclase y la formación de guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Reduce la presión arterial de manera efectiva, pero produce un incremento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

Otros agentes empleados para lograr hipotensión controlada son los β -bloqueantes y, dentro de este grupo, el más utilizado es el esmolol.

El **esmolol** es un fármaco cardiosselectivo de acción corta que bloquea los receptores del tipo β -adrenérgicos con un inicio de acción rápida y una vida media corta. A diferencia del nitroprusiato de sodio, el esmolol reduce el gasto cardíaco y resulta en una desaceleración de la frecuencia cardíaca a pesar del descenso de la presión arterial. El esmolol se administra en infusión endovenosa continua y tiene una vida media muy corta (alrededor de 3 minutos) de manera que su efecto puede controlarse con precisión. A pesar de que esta puede ser una maniobra muy valiosa, es un fármaco muy costoso, por lo que su uso es limitado.

Se recomienda el uso de un β -bloqueante (atenolol, metoprolol o esmolol) como una maniobra válida que puede mejorar el campo quirúrgico, principalmente en aquellos pacientes que en el momento de la inducción de la anestesia tienen una frecuencia cardíaca superior a 60 latidos por minuto y no tienen contraindicación para su utilización (por ejemplo: asma)⁸².

Los agentes inhalatorios administrados durante la anestesia general inducen una vasodilatación periférica significativa y usualmente una hipotensión leve. Esta vasodilatación periférica puede terminar en un sangrado significativo si se realiza en la nariz y los senos⁴².

En un intento por compensar la reducción en el retorno venoso y el bajo gasto cardíaco, los reflejos incrementan la frecuencia cardíaca para intentar mejorar el gasto cardíaco. En varios trabajos, Boezaart y col, mostraron que el esmolol, como β_1 bloqueante altamente selectivo, mejoraba las condiciones del campo quirúrgico, con una caída de la presión arterial relativamente pequeña, mientras que la vasodilatación inducida por el nitroprusiato de sodio, como vasodilatador venoso directo, causó un empeoramiento significativo del campo quirúrgico a pesar de la presión arterial disminuida^{41, 83}.

Los hipotensores de acción central agonistas α_2 se discuten en detalle en la próxima sección.

2.3. Utilización de agonistas α_2 adrenérgicos como adyuvantes anestésicos

2.3.1. Farmacología del sistema nervioso autónomo

Se considera una catecolamina cualquier compuesto constituido por un núcleo catecol (un anillo de benceno con dos grupos hidroxilo adyacentes) y una cadena lateral que contenga una amina.

Se habla de las catecolaminas como sustancias adrenérgicas porque actúan sobre los receptores del sistema nervioso simpático.

Las catecolaminas endógenas humanas son la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.

La **dopamina** es un neurotransmisor del sistema nervioso central; su papel principal es participar en la coordinación de la actividad motora en el cerebro y es el precursor de la noradrenalina.

La **noradrenalina** se sintetiza y almacena principalmente en las terminaciones nerviosas de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático. También se produce en la médula suprarrenal y es el precursor químico de la adrenalina.

La **adrenalina** almacenada se localiza sobre todo en las células cromafines de la médula suprarrenal. Entre el 80-85% del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal es adrenalina y entre el 15-20% noradrenalina.

El cerebro contiene receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos, pero las catecolaminas circulantes no cruzan la barrera hematoencefálica. Las catecolaminas presentes en el cerebro se sintetizan allí.

Las catecolaminas endógenas son únicas pues varios intermediarios de la síntesis funcionan como neurotransmisores ⁸⁴.

2.3.2. Tipos de receptores del sistema nervioso autónomo

Un **agonista** es una sustancia que interactúa con el receptor para evocar una respuesta biológica. La acetilcolina, noradrenalina, adrenalina y adenosintrifosfato (ATP) son los agonistas del sistema nervioso autónomo.

Un **antagonista** es una sustancia que interfiere con la generación de una respuesta en un sitio receptor por parte de algún agonista.

Los **receptores** se consideran como los sitios blancos de una célula y cuando los activa un agonista, desencadenan una reacción en la célula efectora. Los receptores no se han identificado como estructuras anatómicas, pero fue posible localizarlos e identificar su estructura de aminoácidos mediante estudios con radioligandos ⁸⁵.

2.3.2.1. Receptores adrenérgicos

Von Euler⁸⁶ diferenció los efectos fisiológicos de la adrenalina y la noradrenalina en 1946.

Los receptores del sistema nervioso autónomo se denominaron adrenérgicos o noradrenérgicos, según su capacidad de respuesta a la adrenalina o la noradrenalina.

2.3.2.2. Clasificación de los receptores adrenérgicos

En 1948 las diferencias entre la adrenalina y la noradrenalina llevaron a Ahlquist en 1948 a proponer dos tipos de receptores adrenérgicos contrarios llamados α y β . Esta postulación supuso además que era posible el antagonismo selectivo de estos receptores.

Los receptores pueden clasificarse de acuerdo con el orden de potencia de los agonistas o antagonistas simpáticos por los cuales se afectan, clasificándose como consta a continuación:

- **Receptores α :** se estimulan sobre todo por la acción de la noradrenalina (orden de potencia de noradrenalina \geq adrenalina $>$ isoproterenol)
- **Receptores β :** se estimulan sobre todo con el isoproterenol (orden de potencia de isoproterenol $>$ adrenalina \geq noradrenalina)
- **Receptor dopaminérgico:** receptor periférico adrenérgico específico para la dopamina

2.3.2.3. Localización de los receptores adrenérgicos

La distribución de receptores adrenérgicos en órganos y tejidos no es uniforme y su función difiere, no sólo por su localización sino también por su cantidad y distribución⁸⁷.

En cuanto a su localización tenemos que señalar que:

- Los receptores α_2 y β_2 en el espacio presináptico, cumplen funciones importantes en la regulación de la liberación de neurotransmisores de las terminales nerviosas simpáticas.
- Los receptores presinápticos α_2 también pueden mediar la inhibición de la liberación de neurotransmisores diferentes a noradrenalina en los sistemas nerviosos central y periférico.
- Los receptores α_2 y β_2 se ubican también en el espacio postsináptico (como ocurre en muchos tipos de neuronas en el encéfalo).
- Los receptores postsinápticos α_2 en los tejidos periféricos, se encuentran en las células de músculo liso vascular (donde median la contracción), en adipocitos y en muchos tipos de células epiteliales secretoras (intestinales, renales, endocrinas).

- Los receptores β_2 postsinápticos pueden encontrarse en el miocardio (donde median contracción) así como en las células de músculo liso vascular y de otro tipo (donde median relajación) y en el músculo estriado (donde pueden mediar la hipertrofia).
- La mayor parte de tipos celulares humanos normales expresan receptores β_2 .
- Los receptores α_2 y β_2 pueden ubicarse en sitios relativamente distantes de las terminales nerviosas que liberan noradrenalina. Dichos receptores extrasinápticos por lo común se encuentran en las células de músculo liso vascular y elementos sanguíneos (plaquetas y leucocitos) y pueden ser activados de manera preferencial por catecolaminas circulantes, en particular de adrenalina.
- Los receptores α_1 y β_1 , por el contrario, parecen ubicarse principalmente en las cercanías inmediatas a las terminales nerviosas adrenérgicas simpáticas en los órganos efectores periféricos, ubicados de manera estratégica para su activación durante la estimulación de estos nervios. Los receptores también se distribuyen ampliamente en el encéfalo de mamíferos.
- La distribución celular de los tres subtipos de receptores α_1 y los tres tipos de α_2 aún no se comprende por completo. La hibridación in situ de los RNA (ácido ribonucleico) mensajeros de receptores indican que los receptores α_{2A} en el encéfalo pueden encontrarse en los espacios presináptico y postsináptico. Tales datos y los obtenidos por otros estudios indican que este subtipo de receptor actúa como autorreceptor presináptico en neuronas noradrenérgicas centrales.

2.3.2.4. Regulación de los receptores adrenérgicos

Los receptores están sometidos a una regulación dinámica, de forma que el número y la sensibilidad de los mismos pueden variar con el tiempo alterando la respuesta a las catecolaminas.

Los cambios en el número de receptores se conocen como regulación al alza o “upregulation” y regulación a la baja o “downregulation”.

Como norma general, el número de receptores es inversamente proporcional a la concentración ambiental de catecolaminas. Así, una exposición marcada a los agonistas acaba provocando una reducción de la respuesta biológica a las catecolaminas por una disminución en el número de receptores.

Estos receptores extrasinápticos parece ser que estarían menos influenciados por los factores determinantes de la regulación al alza o a la baja del receptor.

2.3.2.5. Receptores α adrenérgicos

La división en α_1 y α_2 viene dada por la respuesta a la yohimbina y la prazosina. La prazosina es el antagonista más potente de los α_1 y la yohimbina es el antagonista más potente de los α_2 .

Receptores α_1

Son postsinápticos y se encuentran en la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, aparato gastrointestinal, útero, trigono vesical y piel (músculo piloerector).

Su activación comporta un aumento o una disminución del tono muscular dependiendo del órgano efector, produciendo constricción del músculo liso, excepto en el sistema gastrointestinal donde provoca relajación.

Los receptores α_1 tienen subtipos bien identificados: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} . Esta subdivisión tiene relevancia clínica y no solamente teórica. El desarrollo de los agonistas y antagonistas con relativa actividad selectiva por los receptores permite, por ejemplo, la terapia con antagonistas selectivos α_{1A} , para el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata (los receptores α de la próstata son predominantemente del subtipo A), evitando la hipotensión ortostática que ocurría con otros antagonistas no selectivos⁸⁸.

Receptores α_2

Los receptores α_2 se encuentran en una gran variedad de órganos aparte del sistema nervioso central y periférico, como plaquetas, hígado, riñones, tejido adiposo y páncreas, con funciones fisiológicas en cada órgano bien definidas.

Estos receptores tienen lugares de acción presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. En la localización presináptica modulan la liberación de noradrenalina y adenosintrifosfato por medio de un mecanismo de feed-back negativo.

Existen tres subtipos bien identificados α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} .

Los receptores α_2 de la médula espinal son del subtipo A y a nivel del SNC los efectos antihipertensivos también parecen mediados por este subtipo ya que inhiben la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas, suprimiendo los estímulos simpáticos eferentes desde el encéfalo ⁸⁹ con un incremento concomitante del tono parasimpático y en consecuencia una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y el gasto cardíaco. Estos receptores α_{2A} son los causantes de un componente significativo de los efectos antihipertensivos de fármacos como la clonidina y dexmedetomidina.

Por otro lado, los α_{2A} , postsinápticos también en el SNC, probablemente también sean los mediadores, tal como especuló Maze ⁹⁰ de las características tan deseables para el anestesiólogo, como la sedación, ansiolisis, analgesia e hipnosis ^{90, 91}. Otras funciones que se les atribuyen a nivel central son la estimulación de la liberación de hormona de crecimiento y la inhibición de la liberación de hormona antidiurética.

La estimulación de los receptores α_{2B} puede causar vasoconstricción periférica.

El receptor α_{2C} es el principal receptor que media la vasoconstricción inducida por α_2 en tanto que los receptores α_{2C} son los receptores predominantes que inhiben la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal y modulan la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

La mayoría de receptores postsinápticos α_2 son extrasinápticos y su importancia clínica radica en el hecho de que están más influenciados por las hormonas catecolamínicas

que por los neurotransmisores y la interacción agonista-receptor tiene un inicio más lento y una duración más larga.

A los receptores α_2 postsinápticos periféricos se les atribuyen múltiples acciones: arterio y venoconstricción (su distribución, sin embargo, es más importante en el territorio venoso), agregación plaquetaria, inhibición de la liberación de insulina, inhibición de la lipólisis e inhibición de la liberación de renina.

La noradrenalina interacciona tanto con los receptores presinápticos como con los postsinápticos. Así por un lado produce vasoconstricción y por el otro inhibe su propia liberación.

En las vías colinérgicas o parasimpáticas podemos encontrar receptores α_2 los cuales pueden modular de forma significativa la actividad parasimpática. Hay investigaciones que postulan que la estimulación parasimpática de los α_2 modularía el reflejo barorreceptor aumentando su sensibilidad y mediaría el estímulo parasimpático de la frecuencia cardíaca (bradicardia), broncoconstricción y salivación ⁹².

A continuación, en la tabla número 6, podemos ver las respuestas de los órganos receptores a los impulsos nerviosos autonómicos simpáticos y el tipo de receptor adrenérgico estimulado

Tabla 6.- Efecto simpático y tipo de receptor adrenérgico estimulado

ÓRGANO O SISTEMA	EFFECTO SIMPÁTICO	RECEPTOR ADRENÉRGICO
OJOS		
Músculo radial, iris	Contracción (midriasis)++	α_1
Músculo esfinteriano, iris	Relajación para la visión distante+	β_2
Músculo ciliar		
Glándulas lagrimales	Secreción+	α
CORAZÓN		
Nodo sinoauricular	Aceleración de la frecuencia cardíaca++	$\beta_1 > \beta_2$
Aurículas	Incremento de la contractibilidad y la velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$
Nodo auriculoventricular	Incremento en la automaticidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$
Sistema de His-Purkinge	Incremento en la automaticidad y velocidad de conducción	$\beta_1 > \beta_2$
Ventrículo	Incremento en la contractibilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de los marcapasos idioventriculares+++	$\beta_1 > \beta_2$
VASOS SANGUÍNEOS		
(Arterias y arteriolas)	Constricción+; dilatación ¹ ++	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_2$
Coronarias	Constricción++	$\alpha_1 \alpha_2$
Piel y mucosas	Constricción; dilatación ² ++	$\alpha_1; \beta_2$
Músculo de fibra estriada	Constricción (mínima)	α_1
Cerebrales	Constricción+; dilatación	$\alpha_1; \beta_2$
Pulmonares	Constricción+++; dilatación+	$\alpha_1; \beta_2$
Vísceras abdominales	Constricción+++	$\alpha_1 \alpha_2$
Glándulas salivales	Constricción++; dilatación++	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_1 \beta_2$
Renales	Constricción; dilatación	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_2$
(Venas)		
ENDOTELIO	--	--
PULMONES		
Músculo liso en tráquea y bronquiolos	Relajación	β_2
Glándulas bronquiales	Disminución de la secreción y aumento de la secreción	α_1 β_2
ESTÓMAGO		
Motilidad y tono	Disminución (por lo común) +	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_1 \beta_2$
Esfínteres	Contracción (por lo común) +	α_1
Secreción	Inhibición	α_2
INTESTINOS		
Motilidad y tono	Disminución +	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_1 \beta_2$
Esfínteres	Contracción + ↓	α_1
Secreción		α_2
VESÍCULA Y CONDUCTOS BILIARES		
RIÑONES		
Relajación +		β_2
Secreción de renina ↓+, ↑++		$\alpha_1; \beta_1$
VEJIGA		
Músculo detrusor	Relajación+	β_2
Trígono y esfínter	Contracción ++	β_2

ÓRGANO O SISTEMA	EFEECTO SIMPÁTICO	RECEPTOR ADRENÉRGICO
URÉTER Motilidad y tono	↑	β_2
ÚTERO	Contracción en embarazo Relajación Relajación en la víscera sin embarazo	α_1 β_2 β_2
ÓRGANOS REPRODUCTIVOS MASCULINOS	Eyacuación+++	α_1
PIEL		
Músculos pilomotores	Contracción++	α_1
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada ++	α_1
CÁPSULA DEL BAZO	Contracción+++ Relajación+	α_1 β_2
MÉDULA SUPRARRENAL	--	
MUSCULO DE FIBRA ESTRIADA	Intensificación de la contractilidad; glucogenólisis; captación de K	β_2
HÍGADO	Glucogenólisis y gluconeogénesis+++	α_1 β_2
PÁNCREAS		
Acinos	Menor secreción+	α
Islotes (células β)	Menor secreción+++ Mayor secreción +	α_2 β_2
ADIPOCITOS	Lipólisis +++ (termogénesis) Inhibición de la lipólisis	$\alpha_1 \alpha_2; \beta_1 \beta_2$ α_2
GLÁNDULAS SALIVARES	Secreción de potasio y agua +	α_1
GLÁNDULAS NASOFARINGEAS		
GLÁNDULA PINEAL	Síntesis de melatonina	β
NEUROHIPOFISIS	Secreción de ADH	β_1
TERMINACIONES NERVIOSAS AUTONÓMICAS		
<u>Terminaciones simpáticas</u>	Inhibición de la liberación de NORADRENALINA	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C} (\alpha_{2B})$
Autoreceptores	----	
Heterorreceptores	----	---
<u>Terminaciones parasimpáticas</u>	Inhibición de la liberación de ACETILCOLINA	$\alpha_{1A} > \alpha_{2C}$
Autoreceptores		
Heterorreceptores		

2.3.3. Fármacos simpaticomiméticos

Son fármacos que producen efectos similares a los producidos por la estimulación del sistema nervioso simpático, pero que no tienen la estructura básica de las catecolaminas.

Sus efectos sobre los receptores pueden ser directos o indirectos.

Los **fármacos de acción indirecta** consiguen su efecto de diversas formas:

- Al liberar o desplazar la noradrenalina de las varicosidades de nervios simpáticos
- Al bloquear el transporte de noradrenalina y su paso a las neuronas simpáticas (como la cocaína)
- Al bloquear las enzimas metabolizantes monoaminooxidasa (MAO) (como el caso de la pargilina) o de la catecol-O-metil transferasa (COMT) (como en el caso del entacapone)

Los **fármacos de acción directa** ⁹³ incluyen productos que actúan de manera directa en uno o más de los receptores adrenérgicos; pueden tener extraordinaria selectividad por un subtipo específico de receptor (como la fenilefrina para los receptores α_1 y la terbutalina por los receptores β_2), no poseer selectividad o tenerla en forma mínima y actuar en diferentes tipos de ellos (adrenalina en los receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3 ; noradrenalina en receptores α_1 , α_2 , β_1).

Los fármacos indirectos tienen poca actividad intrínseca sobre el receptor y producen su efecto provocando la liberación del neurotransmisor y, por tanto, su efecto depende de la cantidad de neurotransmisor almacenado, mientras que los fármacos de acción directa estimulan directamente al receptor y su efecto es independiente de la cantidad de neurotransmisor almacenado.

Existen también fármacos de acción mixta directa e indirecta.

A continuación, en la tabla 7, se clasifican la mayor parte de las acciones de las catecolaminas y de los fármacos simpaticomiméticos.

Tabla 7.- Acciones de las catecolaminas y de los fármacos simpaticomiméticos

Excitadora periférica	Músculos de fibra lisa (vasos sanguíneos de piel) Riñones Glándulas salivares y sudoríparas
Inhibidora periférica	Músculos de fibra lisa (intestinos, árbol traqueobronquial) Vasos de músculos estriados
Excitadora cardíaca	Acelera la frecuencia y aumenta su fuerza de contracción
Metabólicas	Incremento de glucogenólisis en hígado y músculo Liberación de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo
Endocrinas	Modulación de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias
SNC	Estimulación respiratoria Intensificación del estado de vigilia y actividad psicomotora Disminución del apetito
Presinápticas	Inhibir o facilitar la liberación de transmisores

No todos los fármacos simpaticomiméticos muestran el mismo grado de las acciones mencionadas; sin embargo, muchas de las diferencias de sus efectos son sólo cuantitativas.

2.3.3.1. Agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos

Un agonista adrenérgico es un medicamento u otra sustancia que ejerce efectos similares o idénticos a los de la adrenalina. Por ello son agentes simpaticomiméticos.

El uso de α_2 adrenérgicos como anestésicos no es algo nuevo. Los veterinarios usaron la xilazina y la detomidina durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales ⁹⁴.

Los agonistas α_2 inhiben la actividad de la enzima adenilciclasa reduciendo la activación del sistema nervioso simpático mediada por el centro vasomotor de la

médula espinal. Son usados como antihipertensivos, sedantes y en el tratamiento de los síntomas de la abstinencia alcohólica.

A continuación, en la tabla 8, se muestran los fármacos de este grupo más conocidos y su utilización.

Tabla 8.-Fármacos α_2 agonistas y su utilización

Fármaco α_2 agonista	Utilización
Clonidina	Antihipertensivo
Dexmedetomidina	Sedante
Guanabenz	Antihipertensivo
Guanfacina (agonista α_{2A})	Antihipertensivo
Metildopa	Antihipertensivo
Tizanidina	Tratamiento de espasmos y calambres
Xilazina	Anestésico de uso veterinario.

Los agonistas adrenérgicos que muestran selectividad por α_2 se utilizan sobre todo para tratar la hipertensión sistémica. Es un poco sorprendente su eficacia como antihipertensivos porque muchos vasos contienen receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos que favorecen la vasoconstricción ⁹³.

De hecho, la clonidina, que es el agonista α_2 prototípico se creó en un principio como un descongestionante nasal. Su capacidad de disminuir la presión arterial es consecuencia de la activación de los receptores α_2 en los centros de control cardiovascular del sistema nervioso central, produciendo dicha activación la supresión del flujo de salida de la actividad del sistema nervioso simpático procedente del encéfalo.

Tanto la clonidina como la dexmedetomidina, nuestros dos fármacos de estudio en este trabajo, que son utilizados como antihipertensivos por su efecto agonista central α_2 , tienen otros efectos beneficiosos en la anestesia como son sus propiedades analgésicas y sedantes.

2.3.3.2. Clonidina

La clonidina es un fármaco de estructura imidazolínica y acción agonista α_2 adrenérgica que fue sintetizada a principios de los años 60 del siglo XX. Lleva comercializada más de 30 años a nivel mundial, y existe una prolongada experiencia de uso con la misma.

En los estudios clínicos en seres humanos como descongestionante nasal se observó que producía hipotensión, sedación y bradicardia, estando sus funciones mediadas por receptores α_2 presinápticos y postsinápticos.

Los principales efectos farmacológicos de la clonidina consisten en cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aunque el fármaco tiene otras diversas acciones. La administración intramuscular e intravenosa produce analgesia por su acción a nivel del locus coeruleus (centro encargado del control del estado de la conciencia y la percepción sensorial).

La clonidina es bien absorbida después de una dosis oral con biodisponibilidad cercana al 100%.

La clonidina actúa principalmente sobre el sistema nervioso central reduciendo la actividad simpática y dando lugar a disminución de la resistencia periférica, de la resistencia vascular renal, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

No se ha podido dilucidar el mecanismo preciso por medio del cual la clonidina disminuye la presión arterial. El efecto parece deberse a la activación de los receptores α_2 en la parte baja del tallo encefálico. Esta acción central se ha demostrado tras la administración de cantidades pequeñas del fármaco en solución en las arterias vertebrales, o después de inyección directa en la cisterna magna ⁸⁴.

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular permanecen prácticamente sin modificarse. No se afectan los reflejos posturales y, por lo tanto, los síntomas ortostáticos son leves y poco frecuentes.

Durante el tratamiento a largo plazo, el gasto cardíaco tiende a normalizarse de nuevo, mientras que la resistencia periférica se mantiene reducida.

Se ha observado una desaceleración del pulso en la mayoría de los pacientes que reciben clonidina, pero el medicamento no altera la respuesta hemodinámica normal al ejercicio ⁹⁵.

La administración intravenosa de clonidina produce un incremento agudo de la presión arterial, al parecer por activación de los receptores α_2 postsinápticos del músculo liso vascular. La afinidad de la clonidina por estos receptores es alta, aunque el fármaco es un agonista parcial con eficacia relativamente baja en estos sitios.

La reacción hipertensiva que ocurre después de la administración parenteral de clonidina no suele observarse cuando se utiliza la vía oral. Sin embargo, después de su administración intravenosa la vasoconstricción transitoria que produce va seguida de una reacción hipotensiva más prolongada que resulta de la disminución de la emisión de impulsos simpáticos desde el SNC.

La aplicación terapéutica principal de la clonidina es el tratamiento de la hipertensión. La clonidina tiene también eficacia manifiesta para tratar otros diversos trastornos, como la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, el síndrome de abstinencia de narcóticos en personas fármacodependientes, en trastornos neuropsiquiátricos y en algunos pacientes que se someten a anestesia, porque puede disminuir la necesidad del anestésico e incrementar la estabilidad hemodinámica.

Otros beneficios potenciales de la clonidina y fármacos similares en la anestesia son sedación y ansiolisis preoperatorios para el control del dolor disminución de volumen de secreciones y coadyuvante con opiáceos en la analgesia ⁸².

2.3.3.3. Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un derivado imidazólico, de carácter muy lipófilico. Está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α_2/α_1 de 1620/1, comparado con 200/1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2_A , que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia ⁹⁶.

Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de un antagonista α_2 selectivo, como el atipamezole ⁹⁷.

Tiene un volumen de distribución relativamente grande con un perfil farmacocinético lineal en dosis terapéuticas.

En clínica se utiliza en sedación perioperatoria y en cuidados intensivos, debido a sus efectos analgésicos y ansiolíticos. El efecto sedante tendría su origen en su acción en el locus coeruleus, inhibiendo allí la descarga neuronal.

El fármaco produce analgesia a nivel central mediante la activación de los sistemas inhibitorios descendentes que parten de la médula espinal, disminución de los niveles de sustancia P e hiperpolarización de las neuronas de la asta dorsal.

Las respuestas fisiológicas reguladas por receptores α_2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α_2 en el cerebro y en el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia.

Las respuestas de otros órganos con los receptores α_2 incluyen menos salivación, secreción y motilidad gástrica, liberación inhibida de renina, un mayor índice de filtrado glomerular, mayor secreción de sodio y agua en los riñones, presión intraocular menor y una menor secreción de insulina del páncreas.

La estimulación de los receptores α_2 reduce la entrada de calcio en los terminales del nervio, que puede contribuir para su efecto inhibitor en la liberación del neurotransmisor⁹⁸.

Los subtipos de receptor α_2 específicos median los diversos efectos farmacodinámicos de la dexmedetomidina: el agonismo en el receptor α_{2A} parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpatólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina, el agonismo en el receptor α_{2B} anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas y el receptor α_{2C} está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de adrenalina de la médula adrenal. Por otro lado, la inhibición de la liberación de noradrenalina parece estar también afectada por los tres subtipos de receptor α_2 ⁹⁷.

En los efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina ha sido relatada una breve respuesta cardiovascular bifásica dependiente de la dosis posterior a la administración inicial de la dexmedetomidina. La dosis del bolo de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁹⁹ ocasiona un aumento inicial en la presión sanguínea. Esa respuesta se ve más a menudo en pacientes jóvenes y sanos.

Se supone que la estimulación de los receptores α_{2B} postsinápticos en el músculo vascular liso sea la causa del aumento de la presión sanguínea, que puede ser atenuado por una infusión lenta evitando la administración en bolo del fármaco ⁹⁸. Esa respuesta inicial dura entre cinco y diez minutos, y viene acompañada de una ligera disminución de la presión sanguínea debido a la inhibición del flujo simpático central por la activación de receptores α_{2A} .

Los receptores α_2 presinápticos también son estimulados, así se reduce la liberación de noradrenalina, causando una caída en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. El efecto bradicárdico de la dexmedetomidina dependiente de la dosis es principalmente mediado por la disminución en la señal simpática y en parte, por el reflejo barorreceptor y la actividad vagal elevada ^{100,101}.

Por tanto, los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son previsibles y pueden ser derivados de los efectos farmacológicos del receptor α_2 . La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo¹⁰² para impedir la hipertensión inicial y la bradicardia refleja, como también la dosificación del fármaco, tasa de infusión de fármaco, repleción de volumen adecuado y elección cuidadosa del paciente monitorizado, convierten a la dexmedetomidina en una sustancia con efectos colaterales previsibles, perteneciendo a una clase farmacológica con un gran margen de seguridad ¹⁰⁰.

En los EEUU la dexmedetomidina esta comercializada desde 1999, con la indicación específica de adyuvancia anestésica, y su comercialización en el año 2011 en el mercado europeo ha motivado un renovado interés en su utilización, así como la realización de diversos estudios específicos en diversas indicaciones quirúrgicas, incluyendo las otorrinolaringológicas ^{77, 103-112}.

2.4. Utilización de α_2 agonistas como adyuvantes anestésicos para mejorar el campo quirúrgico en CENS

Como ya se ha comentado, la administración de agentes hipotensores para reducir el sangrado intraoperatorio, manteniendo una situación sostenida y estable de hipotensión controlada es una estrategia interesante en la CENS. El perfil de los antihipertensivos agonistas α_2 adrenérgicos puede ser muy apropiado a tal efecto.

El interés por los α_2 agonistas como adyuvantes anestésicos se ha renovado en la práctica diaria junto con la realización de una serie de estudios que incluyen intervenciones otorrinolaringológicas y, en particular, CENS. No obstante, no existe una información sistematizada que permita evaluar la extensión y robustez de la evidencia disponible respecto de la utilización de estos fármacos, ni de su eficacia comparada. Por ello se ha considerado adecuado hacer una revisión sistemática de la literatura, así como la realización de un ensayo clínico comparativo directo para evaluar las posibles diferencias entre los dos agentes agonistas α_2 disponibles.

Partiendo del perfil farmacológico más selectivo de los receptores α_2 , teóricamente la dexmedetomidina podría condicionar una mejor sedación y una mayor hipotensión en el caso respecto de la clonidina, pero por otra parte podría asociarse a un peor resultado en cuanto al sangrado mucoso intraoperatorio, debido a un efecto α agonista inespecífico de la clonidina.

Por otro lado, la diferencia de costes entre la dexmedetomidina y la clonidina, 20 veces más barata esta última, justificaba realizar un estudio para conocer tanto si la menor selectividad de la clonidina aportaría ventajas sobre la dexmedetomidina en la reducción del sangrado como si el incremento de costes de emplear la dexmedetomidina podría estar justificado.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis

La clonidina como fármaco adyuvante en cirugía endoscópica nasosinusal se asocia a un menor sangrado intraoperatorio que la dexmedetomidina.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo primario

Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, evaluada por un evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

3.2.2. Objetivos secundarios

1. Sistematizar la información disponible sobre la eficacia de fármacos agonistas α_2 como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal.
2. Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, según fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
3. Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas (escala analógica visual- EVA- y escala de Boezaart) evaluadas por el cirujano en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.

4. Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas (escala analógica visual- EVA- y escala de Boezaart) evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
5. Comparar la duración de la CENS y de la anestesia en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
6. Comparar las complicaciones peroperatorias (hemodinámicas, sangrado copioso, hematoma o enfisema orbitario, fístula de LCR) y postoperatorias en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
7. Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.

4. Material y métodos

Como inicio de este trabajo, se realizó una revisión sistemática de la literatura de los efectos de los α_2 agonistas adrenérgicos en cirugías otorrinolaringológicas, que evaluara la evidencia disponible sobre la utilización de estos fármacos como parte del régimen de anestesia hipotensora en Otorrinolaringología.

Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos mediante una búsqueda en MEDLINE y Scopus entre los años 1980 y 2015.

Los resúmenes de los artículos preseleccionados fueron revisados por dos investigadores para determinar su elegibilidad.

Tras la primera selección, se examinaron los artículos completos, considerándose para formar parte de la revisión aquellos en los que:

- Los pacientes incluidos en los ensayos fuesen adultos entre 18 y 65 años, sometidos a cirugías ORL (cirugías de oído, o nasales, incluyendo septoplastias, rinoplastias y CENS),
- Los fármacos a estudio se hubiesen administrado por vía oral o endovenosa antes o durante la cirugía
- La asignación de los tratamientos hubiese sido realizada al azar y que informasen los resultados sobre el control del sangrado y la calidad del campo quirúrgico.

De todos los estudios que finalmente resultaron seleccionados, se realizó un análisis y extracción, para su análisis estadístico, de los siguientes datos:

- las características metodológicas del estudio
- la población
- el procedimiento quirúrgico realizado

- el fármaco α_2 agonista adrenérgico evaluado
- el fármaco activo o placebo utilizado en los grupos de control
- el control del sangrado
- los resultados quirúrgicos respecto a la calidad del campo quirúrgico

Esta revisión resultó muy heterogénea, en cuanto a las diferentes cirugías en las que se habían utilizado estos fármacos y también en cuanto a las diferentes variables analizadas para evaluar el sangrado del campo quirúrgico.

Además, la falta de información en algunos de los artículos impidió finalmente llegar a la conclusión de que estos fármacos reducían el sangrado y mejoraban la calidad del campo quirúrgico.

Por todo ello, se decidió realizar una nueva revisión sistemática, considerando únicamente la utilización de estos fármacos como adyuvantes anestésicos que mejorasen el sangrado y calidad del campo quirúrgico en un grupo más homogéneo, en este caso en CENS, descartando otras cirugías ORL, como septoplastias, rinoplastias o cirugías otológicas, al mismo tiempo que se actualizó la búsqueda ampliando el periodo y consiguiendo de este modo una revisión más actualizada.

Se exponen a continuación el material y los métodos de la revisión sistemática realizada de los α_2 agonistas adrenérgicos en CENS y del ensayo clínico que comparó la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la CENS.

4.1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados comparando la utilización de los α_2 agonistas para mejorar el campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal (CENS)

4.1.1. Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas de los estudios que evaluaban la eficacia de los α_2 agonistas como parte del régimen de anestesia hipotensora en cirugía endoscópica nasosinusal entre enero de 1980 y octubre de 2017 en las bases de datos de MEDLINE y Scopus.

La búsqueda realizada utilizó combinaciones de los siguientes términos : "procedimiento quirúrgico otorrinolaringológico", "cirugía de senos paranasales", "endoscopia", "cirugía sinusal endoscópica funcional", "cirugía sinusal endoscópica", "microcirugía", "pólipos nasales, cirugía", "tabique nasal, cirugía", "cirugía nasal procedimientos ", " senos paranasales ", " medicamentos preanestésicos ", " sinusitis, cirugía ", "clonidina", dexmedetomidina", "hemorragia intraoperatoria", "sangrado quirúrgico " e "hipotensión controlada".

El idioma en el que estaban publicados los artículos estaba restringido a inglés, francés, español, portugués e italiano.

Solo se consideraron los artículos publicados completos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Los informes de casos, resúmenes para congresos y cartas que no informaron de ser ensayos clínicos aleatorizados fueron excluidos.

Los registros duplicados, identificados por título, autores, citas del diario y/o fecha de publicación, fueron excluidos.

Se identificaron referencias adicionales a través de referencias de enlaces cruzados.

4.1.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los artículos que informaron ECA y que incluían pacientes adultos sometidos a cirugía endoscópica sinusal, en los que se estudiaba un α_2 agonista (clonidina o dexmedetomidina) administrado por vía oral o intravenosa antes y/o durante la cirugía, en comparación con un grupo control tratado con placebo u otro fármaco activo con asignación aleatoria.

Otras cirugías otorrinolaringológicas o nasales no endoscópicas como la rinoplastia o la septoplastia, fueron excluidas de esta revisión. Solo los artículos que informaban los resultados del control de la hemorragia y/o la calidad del campo quirúrgico se incluyeron; de no ser así los artículos fueron excluidos. También se consideró como criterio de elegibilidad que la escala de Jadad de los estudios tuviese una puntuación igual o superior a 3.

La escala de Jadad¹¹³ también conocida como puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, es un procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico. Esta escala considera solo aquellos aspectos relacionados con los sesgos referidos a: la aleatorización, el enmascaramiento y la descripción de las pérdidas de seguimiento. Es un cuestionario sencillo y rápido de aplicar.

A continuación, en la tabla número 9, se muestran las preguntas que se realizan en esta escala para valorar la validez de un ensayo clínico.

Tabla 9.- Escala de Jadad

	Pregunta	Puntuación
1	¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
3	¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí: 0 punto No: -1 punto
4	¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
5	¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
6	¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)?	Sí: 0 puntos No: -1 punto
7	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí: 1 punto No: 0 puntos

Este cuestionario otorga una puntuación, en una escala que va desde 0 hasta 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico evaluado.

Se considera como «riguroso» un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 5 puntos. Un ensayo clínico es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3 puntos.

En la tabla 10, que se muestra a continuación, se resumen los criterios de elegibilidad que se aplicaron en nuestra revisión y que se han comentado anteriormente.

Tabla 10. Criterios de elegibilidad

Tipos de aleatorización	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) Artículos publicados en: Inglés, francés, español, portugués e italiano
Participantes	Adultos, 18 – 65 años, CENS <i>Exclusiones: otras cirugías nasales</i>
Tipos de fármacos empleados	Clonidina o dexmedetomidina oral y/o intravenosa antes y/o durante la cirugía <i>Exclusiones: otras vías de administración</i> Comparador: placebo u otro fármaco
Tipología de resultados	Resultados comunicados -Control del sangrado y/o -Calidad del campo quirúrgico <i>Exclusiones: no comunicar resultados de sangrado</i>
Calidad del ensayo	Escala de Jadad ≥ 3

4.1.3. Recogida de datos

Dos revisores analizaron, de forma independiente, las referencias identificadas por la estrategia de búsqueda por título y resumen.

Para ser seleccionados, los resúmenes tenían que identificar claramente el diseño del estudio, tener una población apropiada y los componentes relevantes del estudio.

Los artículos completos de todos los ensayos preseleccionados se obtuvieron y evaluaron, de forma independiente, para la elegibilidad, con base a los criterios de inclusión definidos, por otros dos revisores adicionales.

La extracción de datos fue hecha por un revisor y verificada por otro.

Las inconsistencias fueron discutidas y resueltas y, en las que no se pudo llegar a un acuerdo, se resolvieron mediante consulta a un tercer revisor.

4.1.4. Variables analizadas

Para cada ensayo clínico, se extrajo la información que se describe a continuación:

(a) **características de los estudios:** diseño, tipo de ciego, tamaño de muestra, grupo de tratamiento, punto final primario, diagrama de flujo de pacientes y tipo de análisis;

(b) **criterios de calidad metodológica:** método de asignación al azar, ocultamiento de la asignación, ciego de los participantes y del personal del estudio, datos de resultados incompletos y cualquier otra posible fuente de sesgo. La calidad de los ECA se calificó de 0 a 5 usando la escala de Jadad¹¹³ y una versión modificada de la Cochrane Collaboration Risk of Bias tool¹¹⁴; los ensayos fueron calificados como de calidad aceptable si se puntuaron con valoración final 3 o superior;

(c) **características de los pacientes:** edad, sexo, peso, ASA según la Sociedad Americana de Sistema de clasificación del estado físico de los anesestesiólogos (ASA);

(d) **tratamiento farmacológico:** tipo de fármaco utilizado, dosis, tiempo y frecuencia de administración, y otros fármacos usados para inducir y mantener la anestesia; y

(e) **resultados:** control de la hemorragia, calidad del campo quirúrgico, duración de la cirugía y de la anestesia y efectos adversos.

4.1.5. Análisis estadístico

Los resultados se presentaron usando estadísticas descriptivas. Las variables cualitativas fueron descritas por el número de valores válidos y la frecuencia y el porcentaje de cada categoría. Las variables cuantitativas se describieron por media o mediana y desviación estándar y rango, según fuese apropiado. La precisión de los datos se describió por intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

4.2. Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la cirugía endoscópica nasosinusal

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina, entre noviembre de 2015 y julio de 2017.

4.2.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado (ECA), de grupos paralelos, abierto para el anestesista y para el cirujano, con evaluación ciega por terceros, para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasosinusal tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina, mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart modificada del sangrado del campo quirúrgico.

En el estudio participaron 3 otorrinolaringólogos que realizaron las intervenciones de CENS en dos centros hospitalarios diferentes: el Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona) y la Clínica del Vallés en Sabadell (Barcelona).

Los pacientes fueron elegibles si tenían más 18 años, habían sido programados para CENS primaria o reintervención por rinosinusitis crónica (RSC) con o sin poliposis nasal, tenían una puntuación ASA (American Sociedad de Anestesiólogos) I-III y habían firmado el consentimiento informado.

La asignación del anestésico a emplear se estableció al azar. Para cada uno de los grupos se realizó en bloques, estratificada por el centro donde se llevó a cabo la cirugía y se estableció de acuerdo con la indicación de cirugía (RSC con o sin poliposis nasal).

Se prepararon códigos sellados individuales por el Servicio de Farmacología Clínica, de acuerdo a una lista de asignación al azar, utilizando la Winpepi versión 2.67, Balanced stratified [módulo A4] ¹¹⁵.

La lista completa con los códigos individuales y una copia de la misma se mantuvieron de forma segura y por separado en un archivo que no era accesible ni a los cirujanos ni a los anestesiólogos.

Los pacientes fueron asignados al azar, a su llegada al quirófano, por parte del anestesiólogo, quien abría el primero de los sobres cerrados de forma secuencial.

Los sobres disponibles estaban cerrados y numerados, con su código individual dentro del estrato de pacientes.

La asignación al tratamiento fue abierta para el anestesiólogo y para el cirujano.

4.2.1.1. [Medidas para minimizar el sesgo](#)

Asignación al azar

Durante el periodo de selección, los pacientes fueron identificados por un número único de identificación que incluía la letra C (de “cribaje”) y un número secuencial, de inicio, a partir de 500.

Se asignó un número de aleatorización a cada paciente, elegible en el momento de su inclusión en el estudio, mediante la asignación de una letra (S para los pacientes con rinosinusitis sin pólipos, P para los pacientes con rinosinusitis con pólipos) y el número secuencial de asignación, desde el 0 hasta el 120.

Se creó un juego de sobres, identificados con el estrato de asignación (indicación de la cirugía) y numerados con los números de aleatorización consecutivos correspondientes.

Se generaron sobres en exceso, para prever la posibilidad de inclusión de un número mayor de pacientes en cada tipo de cirugía.

Una vez el paciente fue considerado elegible, el cirujano lo comunicaba al anestesiólogo, quien asignaba al paciente el número de aleatorización más bajo disponible. Este número se anotaba en la lista de asignación de pacientes y el anestesiólogo procedía a la apertura del sobre de asignación. La identidad del tratamiento asignado se anotaba en el cuaderno de recogida de datos y en la hoja de anestesia.

El código de aleatorización fue producido y editado por la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporación Sanitaria Parc Taulí tal como se ha comentado anteriormente.

Se generaron dos copias del código de aleatorización; una copia se guardó en el archivo maestro del estudio del promotor y una copia adicional estaba disponible en la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporación Sanitaria Parc Taulí, donde se utilizó para preparar los sobres de asignación de acuerdo con el código de aleatorización.

Una vez preparados los sobres, se procedía a guardar y lacrar el código de aleatorización, que ha sido mantenido de forma segura en la Unidad de Farmacología Clínica. Esta copia fue entregada a los responsables del análisis estadístico una vez se declaró el cierre de la base de datos del estudio.

Ciego del estudio

El estudio fue abierto para el anestesiólogo, quien era, una vez decidida la inclusión del paciente, el que procedía a asignar un número al mismo. Una vez asignado el número, el anestesiólogo abría el sobre correspondiente, firmando y fechando el sobre. Una vez comprobado el tratamiento asignado, procedía a anotarlo en la lista de asignación de pacientes, y a administrar la anestesia correspondiente. El sobre abierto era cerrado y archivado de nuevo en lugar seguro.

El anestesista procuraba no compartir con el cirujano la información sobre la anestesia asignada y administrada, si bien a efectos de diseño se ha considerado que el cirujano NO era ciego a la identidad de los tratamientos.

El evaluador externo del grado de sangrado, mediante observación de la intervención grabada en video, sí que ha sido ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

Los evaluadores externos hemos sido los mismos cirujanos ORL que hemos intervenido a los pacientes, pero sólo hemos sido evaluadores en aquellos casos en los que no hemos participado en la cirugía.

La evaluación del sangrado por el evaluador externo se ha realizado visionando y evaluando los videos grabados de la cirugía, entre un mes y tres meses después de haberse realizado la CENS.

4.2.2. Población del estudio

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

4.2.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Pacientes con criterios ASA I, II o III.
- Pacientes que fueran a ser sometidos a CENS por patología sinusal crónica; primaria o reintervención, ya fuera por rinosinusitis crónica con pólipos o rinosinusitis crónica sin polipos.
- Pacientes que otorgaron su consentimiento informado.

4.2.2.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes con contraindicaciones para someterse a la intervención quirúrgica CENS.
- Pacientes con contraindicaciones para someterse al tratamiento anestésico utilizado en el estudio para la CENS.
- Pacientes con trastornos de la coagulación.
- Pacientes que recibían tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- Pacientes con historia previa de arteriopatía coronaria o trastornos del ritmo cardíaco (taquiarritmias cardíacas o bloqueos).
- Antecedente de accidente vascular cerebral.
- Pacientes que en el momento de la intervención presentaban signos de hipovolemia, hipotensión severa, o signos de fallo cardíaco.
- Pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio que en el momento de la intervención no hubiesen superado un periodo de blanqueo apropiado (mínimo de 7 semividas de eliminación).
- Pacientes en los que se consideró que la participación en el estudio podía suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

Por otro lado, se describieron unos criterios de retirada del estudio, que se describen a continuación, diferenciados de los criterios de retirada del tratamiento previsto en el protocolo y los criterios de retirada del grupo de pacientes evaluables.

Retirada del tratamiento previsto en el protocolo

- Pacientes que hubiesen retirado su consentimiento informado o, en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, aquellos cuyos representantes legales o familiares cercanos lo hubiesen hecho.
- Pacientes en los que se hubiese comprobado, el día de la intervención, que no cumplieran con los requisitos de protocolo previos a la cirugía.
- Pacientes cuya recogida de datos hubiese resultado incompleta para poder evaluar su elegibilidad.

4.2.2.3. Retirada del grupo de pacientes evaluables

- En aquellos pacientes en los que, durante la cirugía, se hubiesen tenido que utilizar otros fármacos que previsiblemente pudiesen alterar los resultados del estudio. En estos casos, se habría interrumpido la pauta de tratamiento prevista, pero se habrían recogido igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.
- Pacientes en los que en la revisión del video no hubiese sido posible para nueva valoración del campo quirúrgico, habiéndose considerado como no evaluables, aunque se hubiesen recogido igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.

La duración del seguimiento de los pacientes fue de 1 día para la evaluación de la cirugía, y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes, aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.

4.2.3. Tratamientos de estudio

Los fármacos administrados según asignación aleatoria fueron:

Clonidina: una dosis única de 1 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 20 minutos antes de iniciar la cirugía, administrado mediante un suero de 100 cc inicial, correspondiendo a la pauta empleada en la práctica clínica habitual o,

Dexmedetomidina: una dosis de carga de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguida de una dosis de mantenimiento de 0,2 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, titulada según sedación, estando preparada de la siguiente manera: 1 ampolla de dexmedetomidina de 2 mL diluida en 48 cc de suero fisiológico.

4.2.3.1. Justificación de la selección de la dosis

La dosis de dexmedetomidina se seleccionó tras la revisión bibliográfica de los artículos publicados en la literatura y la ficha técnica de EEUU, país en el que este medicamento está comercializado para la adyuvancia anestésica ¹¹⁶.

4.2.3.2. Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación

Puesto que la asignación aleatoria se realizó por parte del anestesiólogo en el propio quirófano, resultó imposible realizar la dispensación en farmacia, y por ello la medicación del estudio se almacenó en el quirófano de los centros junto con la medicación anestésica habitual.

El anestesiólogo utilizó la medicación correspondiente al código asignado en la aleatorización y registró la medicación empleada.

4.2.3.3. Preparación y administración de los productos en investigación

La preparación y la administración de los productos en investigación fueron llevadas a cabo por parte de los anestesiólogos en el quirófano, de acuerdo a la asignación aleatoria y a las pautas indicadas en el protocolo. No se precisó de ninguna preparación o acondicionamiento previos a la administración en quirófano.

4.2.3.4. [Duración prevista de la participación de los sujetos](#)

Los sujetos participaron en el estudio desde su evaluación pre-quirúrgica hasta la primera visita de control post-quirúrgico que se realizó aproximadamente 1 semana después de la intervención. La participación del paciente consistió en la recepción de la medicación anestésica aleatorizada, durante el tiempo de la intervención quirúrgica.

4.2.3.5. [Recuento y conciliación de la medicación](#)

Se valoró la administración de los fármacos en estudio a partir de los registros intraoperatorios del anestesiólogo, siendo él quien indicó la dosis administrada.

Además de los tratamientos estudiados, los pacientes recibieron otro tipo de anestesia, según los protocolos estandarizados de los centros donde se intervinieron a los pacientes, y que consistió en una pauta de inducción balanceada basada en: propofol a dosis de 4 mg/kg y fentanilo a dosis de 2-3 μ g/kg, a la que se añadía un relajante muscular no despolarizante a dosis ajustada por peso en función del fármaco empleado, dexametasona 4 mg como profilaxis de náuseas y vómitos y, opcionalmente, podía emplearse midazolam según criterio clínico del anestesiólogo.

En todos los pacientes se realizaba el mantenimiento con sevoflurane.

Todos los pacientes recibieron profilaxis intraoperatoria con una dosis única de 1 g amoxicilina-ácido clavulánico (o 300-600 mg de clindamicina en caso de alergia a betalactámicos).

No se administró ningún tratamiento antibiótico o anti-inflamatorio preoperatorio.

4.2.4. **Variables de medida**

4.2.4.1. [Al inicio del estudio](#)

Se recogieron los siguientes datos:

- Características basales de los pacientes

. Edad, género, peso, talla.

- . Patología previa y comorbilidades: asma; intolerancia a la aspirina; insuficiencia renal, hepática o cardíaca previas; inmunosupresión; neoplasia; diabetes mellitus; trastornos de la coagulación.
- . Tratamiento farmacológico habitual.
- . Patología sinusal motivo de la intervención (rinosinusitis crónica sin poliposis nasal o rinosinusitis crónica con poliposis nasal) y grado de la poliposis nasal (I, II, III, IV).
- . Cirugía primaria o reintervención, si era cirugía unilateral o bilateral, tipo de CENS, con o sin septoplastia.
- . Puntuación en la escala de Lund-Mackay.
- . Centro hospitalario donde se realizó la cirugía.
- . Categoría de riesgo anestésico, de acuerdo con la American Society of Anesthesiologists (ASA).
- . Presencia de criterios de inclusión y exclusión.

Como hemos señalado, se recogieron las características basales potencialmente relevantes para el pronóstico, incluyendo la ocupación de los senos paranasales basado en la escala de Lund-Mackay (0-24 puntos)¹¹⁷, extensión de la enfermedad (clasificación poliposis de I a IV), la presencia o ausencia de tríada de Samter, antecedentes de asma, el tratamiento farmacológico concurrente y otras enfermedades médicas.

4.2.4.2. Durante la intervención:

La pérdida de sangre se evaluó por el propio cirujano y también por un otorrinolaringólogo externo, ciego al tratamiento empleado, que revisó los registros grabados en video de la intervención quirúrgica.

Cada 60 minutos, el sangrado intraoperatorio se midió por el cirujano, utilizando dos métodos subjetivos: la escala de Boezaart ⁴¹ que mide la hemorragia del campo quirúrgico y una escala visual analógica (EVA) de 10 cm, no acotada, para medir la sensación subjetiva del cirujano de la intensidad del sangrado del campo operatorio, cada 60 minutos de cirugía. Esta escala comprende desde “sin sangrado”, con puntuación 0, hasta “máximo sangrado posible”, con puntuación 10.

Los grados de la escala Boezaart quedan definidos de la siguiente manera (tabla 11):

Tabla 11. Escala de Boezaart

Grado 0	No sangrado
Grado 1	Sangrado leve que no requiere aspiración
Grado 2	Sangrado leve que requiere aspiración ocasional. La visión del campo quirúrgico no se ve amenazada por el sangrado
Grado 3	Sangrado leve que requiere aspiración frecuente. El sangrado amenaza el campo quirúrgico al cabo de unos segundos después de la aspiración
Grado 4	Sangrado moderado que requiere aspiración frecuente. El sangrado cubre el campo quirúrgico rápidamente después de retirar la aspiración
Grado 5	Sangrado severo que requiere una aspiración permanente. El sangrado aumenta más rápidamente de lo que se puede eliminar con la aspiración. El campo quirúrgico está gravemente amenazado y no es posible realizar la cirugía.

Se realizó un promedio de la puntuación de la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificó en una variable dicotómica para el análisis principal del estudio:

- de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y
- sangrado intenso (puntuaciones superiores a 2).

Tabla 12. Escala de Boezaart modificada

Escala de Boezaart modificada ⁴³	
Grado ≤ 2	Sangrado escaso
Grado >2	Sangrado intenso

Como se ha comentado, las intervenciones fueron también grabadas en video con la cámara acoplada al endoscopio, y se evaluaron por un investigador externo que desconocía al paciente y la identidad de tratamiento.

Para evaluar la hemorragia del campo quirúrgico, el investigador externo utilizó la escala de puntuación de Boezaart modificada y la EVA, en los instantes de tiempo quirúrgico predefinidos.

Escala analógica visual (EVA)	
Inicio: Sin sangrado _____	Máximo sangrado
1 h: Sin sangrado _____	Máximo sangrado
2 h: Sin sangrado _____	Máximo sangrado
3 h: Sin sangrado _____	Máximo sangrado
4 h: Sin sangrado _____	Máximo sangrado

La *variable principal* fue la proporción de pacientes con hemorragia intensa, definida como una media en la escala de Boezaart >2 durante la cirugía según la evaluación del investigador externo.

Se evaluaron como *variables secundarias* las siguientes:

- La estimación del sangrado intraoperatorio estimado en mililitros mediante la cantidad de sangre recogida durante la intervención al aspirar el campo quirúrgico, aplicando la siguiente fórmula ¹¹⁸:

$$\text{Hba (g/dL) x V (mL) / Hbm (g/dL)}$$

donde:

Hba es la hemoglobina del aspirado del campo quirúrgico expresado en (g/dL)

V es el volumen del aspirado del campo quirúrgico expresado en mililitros

Hbm es la hemoglobina promedio del paciente, considerando el la hemoglobina preoperatoria y la hemoglobina postoperatoria expresado en (g/dL)

- Valoración del sangrado, tanto por el cirujano como por un evaluador ciego a partir de la grabación en video de las intervenciones, cada 60 minutos, mediante dos escalas:
 - Escala analógica visual (EVA) de intensidad del sangrado del campo operatorio
 - Escala de Boezaart
- Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta que se coloca el taponamiento nasal al final de la misma.
- Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente.
- Variables de control hemodinámico: presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD), presión arterial media (PAM) frecuencia cardíaca (FC) que se midieron cada 15 min.
- Ventilación, considerándose el CO₂ al final del procedimiento.

4.2.4.3. En el postoperatorio:

- Complicaciones postoperatorias, quirúrgicas y anestésicas.
- Duración del ingreso hospitalario.
- Evaluación en la visita de seguimiento ambulatoria, al cabo de aproximadamente 1 semana de la intervención, referente a la aparición de sangrado y/o complicaciones tardías postoperatorias (enfisema orbitario, hematoma, fístula LCR, etc.).

El seguimiento de los pacientes fue el mismo que se realiza de forma habitual, según práctica clínica, a excepción de la realización de una determinación de hemoglobina al final de la cirugía que se realizó únicamente con motivo del estudio y con objeto de poder cuantificar el sangrado intraoperatorio.

Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria y una semana más tarde.

Los resultados clínicos postoperatorios incluyeron el tiempo hasta el alta del paciente, la necesidad de volver al hospital por complicaciones relacionadas con la cirugía, la necesidad de reintervención quirúrgica y cualquier efecto adverso.

4.2.5. **Acontecimientos adversos**

Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier suceso perjudicial en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico durante la realización de un ensayo clínico.

Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora, y que se asocia temporalmente con el uso de un producto en investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes: una nueva enfermedad, una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante, no relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto de la medicación de estudio o el fármaco comparador, o una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con la medicación del estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como

ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición pre-existente/enfermedad durante el estudio.

Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones pre-existentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, se considerará un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivan cirugía no planificada se considerarían AAs.

Cuando un AA aparece después de la obtención del consentimiento informado por escrito, pero antes de que se administre la primera dosis de la medicación del estudio, el AA se considerará como un AA previo al tratamiento. Sólo se habrían registrado los AA previos al tratamiento que hubieran sido graves y se hubiesen considerado relacionados con los procedimientos del estudio.

Un AA que aparece durante el periodo que va desde que el paciente recibe su primera dosis del tratamiento en estudio hasta su salida del estudio se habría considerado como un AA posterior al tratamiento.

4.2.5.1. Registro de los acontecimientos adversos

Los pacientes fueron monitorizados durante el estudio para la detección de los AAs.

En cada visita del estudio, el investigador interrogó al paciente acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que pudiesen haber ocurrido desde la visita anterior y anotó cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoran durante el estudio debían registrarse como AAs. Podrían convertirse en AAGs si cumplían uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

Los AAs no graves y/o las alteraciones de laboratorio se hubieran resumido al final del estudio, pero no aparecieron.

El investigador/es debíamos registrar todos los AA en la página de AAs del CRD, en caso de aparecer.

4.2.5.2. Intensidad de los AAs

El término “intenso” se utiliza para describir la intensidad de un efecto. Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea grave. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se hubiese asignado siguiendo las definiciones siguientes:

Leve: El paciente es consciente de los síntomas, pero son tolerados fácilmente o no precisan ningún tratamiento específico.

Moderado: El paciente presenta una molestia que interfiere con su actividad habitual, y/o la condición precisa tratamiento específico.

Intenso: El paciente está incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requiere medidas terapéuticas significativas.

4.2.5.3. Valoración de causalidad

La relación del acontecimiento con la medicación del estudio debía ser determinada por el investigador siguiendo los siguientes criterios:

No valorable: No se puede juzgar el acontecimiento porque la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

No relacionado: El acontecimiento lo más probable es que esté producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocido al fármaco del estudio o la relación temporal del acontecimiento con la administración del fármaco del estudio hace la relación causal improbable.

Posiblemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o sigue un patrón de respuesta al fármaco del estudio conocido, pero podría haber sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

Probablemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o sigue un patrón de respuesta conocido a la medicación del estudio y no puede ser explicado de forma razonable por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

4.2.5.4. Otras variables de los AAs

Las medidas tomadas se hubiesen clasificado como ninguna, interrupción de la medicación del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

El resultado del acontecimiento a la resolución o en el momento del último seguimiento se hubiese registrado como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o muerte.

4.2.5.5. Acontecimientos adversos graves

Fue responsabilidad del investigador determinar la gravedad de un AA. Un AA grave es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que: causa la muerte, conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso), requiere hospitalización o la prolonga (ésto no incluye hospitalización debida a una condición pre-existente que no haya incrementado su gravedad), causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente, es importante desde el punto de vista médico.

Un AA importante desde el punto de vista médico es un acontecimiento médico que puede no conllevar en sí mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir alguna de las situaciones mencionadas anteriormente. Ejemplos de estos acontecimientos médicos incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o domiciliario, las discrasias sanguíneas, o cuadros de convulsiones que no precisan ingreso.

4.2.5.6. Acontecimientos adversos inesperados

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, la naturaleza o la severidad de la cual no es consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.e. última versión del manual del investigador para productos en investigación o última versión de la ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se hubiese realizado una valoración inicial de si la reacción es esperada o no, considerando cualquiera de las dos opciones de tratamiento.

Si la reacción hubiese cumplido el criterio de comunicación inmediata se hubiese abierto el ciego, sólo para el paciente en cuestión. Después haber desvelado el ciego para el paciente en cuestión, se hubiese valorado de nuevo de nuevo si se trataba de una reacción inesperada o no de acuerdo con la identidad del tratamiento.

4.2.5.7. Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos

Todos los AAs, tanto los graves como los no graves, debían documentarse y seguirse hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución. El investigador hubiera debido pedir, según su criterio, todas las pruebas complementarias necesarias para monitorizar la resolución de dichos acontecimientos. Siempre que fuese posible, se debería haber obtenido una muestra para análisis de farmacocinética.

Los AAs no relacionados con el producto estudiado o el protocolo, no requerían seguimiento médico posterior por parte del investigador.

Las sospechas de reacciones adversas que hubiesen estado como mínimo posiblemente relacionadas con la medicación del estudio o con la participación en el estudio hubieran sido seguidas por el investigador hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

Si el investigador hubiera considerado que era preciso, se hubiera podido prescribir medicación concomitante al paciente y/o hubiera podido ser remitido para una exploración adicional por un especialista en el campo del AA.

4.2.5.8. Retiradas con motivo de acontecimientos adversos

Los pacientes podían ser retirados del estudio en cualquier momento. Los pacientes que hubiesen sido retirados del estudio debido a un AA ya fuese grave o no, deberían haber sido sometidos a seguimiento por parte del investigador hasta que se determinara el resultado clínico del AA. Cualquier paciente que hubiese experimentado un AA podría haber sido retirado del estudio en cualquier momento según criterio del investigador. Los AAs hubiesen de haber sido registrados en la página correspondiente del CRD y se hubiese debido monitorizar la evolución del paciente hasta que se hubiese resuelto el AA. El monitor del estudio hubiese debido ser informado.

4.2.5.9. Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves

El investigador debería haber comunicado al Promotor todos los AAGs inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento. El promotor debía mantener registros detallados de todos los AAGs que hubiesen sido comunicados por el investigador(es). Todos los AAGs deberían haber sido seguidos hasta su resolución, con documentación proporcionada en un formulario de seguimiento de AAG.

Para aquéllos AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave, el promotor hubiera valorado si son esperables, y se hubieran comunicado a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos si lo requerían las normativas vigentes y de acuerdo con los requerimientos de comunicación urgente en la unión europea.

El promotor debía garantizar que toda la información relevante acerca de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que son fatales o ponen en riesgo la vida del pacientes se registraban y comunicaban según los requerimientos a las autoridades competentes de los estados miembros implicados y a los comités éticos implicados tan pronto como hubiese sido posible y, en ningún caso más tarde de 7 días del conocimiento del caso por parte del promotor; se hubiese comunicado la información relevante sobre el seguimiento dentro de 8 días adicionales.

Todas las otras sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas deberían haber sido comunicadas de la misma forma tan pronto como hubiese sido posible,

pero con un máximo de 15 días desde el primer conocimiento por parte del promotor. El promotor también hubiese debido informar a todos los investigadores si hubiese sido necesario.

Una vez al año durante el ensayo clínico, el promotor hubiera proporcionado a las autoridades correspondientes y a los comités éticos un listado de todas las sospechas de reacciones adversas graves que hubieran sucedido durante este periodo y un informe sobre la seguridad de los pacientes.

El análisis principal se realizó por intención de tratar (ITT). También se realizó un análisis de sensibilidad para la variable principal y las variables secundarias analizando sólo aquellos pacientes que se adhirieron al protocolo durante todo el estudio.

4.2.6. Monitorización

Se realizó una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal designado por el promotor y especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

El monitor del estudio tenía acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de los mismos.

Se realizaron cinco reuniones de monitorización, en las siguientes fechas: 8 de marzo de 2016, 13 de abril de 2016, 22 de junio de 2016, 8 de noviembre de 2016 y 29 de julio de 2017, realizándose un informe de las actividades de monitorización en cada una de ellas.

El estudio podría haber sido revisado y auditado a instancias del promotor, por auditores del centro donde se ha realizado la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo hubiesen requerido.

En el caso de que se hubiese realizado una auditoría del estudio, los auditores que la hubiesen realizado, así como también las autoridades sanitarias que pudieran haberlo requerido con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, hubieran podido también tener acceso a los datos de la paciente.

4.2.7. Análisis estadístico

4.2.7.1. [Tamaño previsto de la muestra](#)

Se estimó que un tamaño de muestra de 47 pacientes por grupo permitiría detectar diferencias del 15% en clonidina a 40% en dexmedetomidina, clínicamente relevantes entre los grupos en la proporción de pacientes con sangrado escaso, con una protección frente al error de tipo 1 del 5% y una protección frente al error de tipo 2 del 20%. Asumiendo un desgaste de la muestra en torno al 10%, se previó incluir en el estudio un total de 94 pacientes.

4.2.7.2. [Descripción de los métodos estadísticos](#)

Para la descripción de las variables cuantitativas se han usado métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos su rango observado, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media.

Para la descripción de las variables cualitativas se presentan número de valores perdidos y válidos, frecuencia y porcentaje de cada nivel de la variable.

Las variables ordinales se describen a la vez como cualitativas y cuantitativas.

Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), incluyendo variables primarias de seguridad y secundarias de seguridad y eficacia, los tratamientos se han comparado con la prueba exacta de Fisher.

Para variables cuantitativas, generalmente se ha asumido la normalidad y la homogeneidad de varianzas de los residuales del modelo, y se han comparado los datos entre grupos usando un análisis de la variancia (ANOVA). Se han realizado ajustes, cuando se han justificado.

4.2.7.3. [Datos demográficos y otras características basales](#)

Se ha realizado una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos de tratamiento, conforme a lo descrito en el apartado anterior.

4.2.7.4. [Variables de eficacia](#)

1. Variable principal

Se ha comparado entre los dos tratamientos la valoración del grado de sangrado del campo operatorio, mediante un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos que se ha reclasificado en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado intenso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio. La comparación se ha realizado mediante una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenzel considerando la indicación de la cirugía (rinosinusitis poliposa o rinosinusitis no poliposa).

2. Otras variables

El resto de variables se han comparado con intención exploratoria, mediante la prueba de chi al cuadrado, de Fisher o de Cochran-Mantel-Haenzel estratificada, según ha procedido, para variables dicotómicas, y un análisis de la covarianza (ANCOVA) para variables cuantitativas, según ha procedido. Las variables de evaluación de sangrado a distintos tiempos se han analizado para cada tiempo y también para su valor promedio durante la intervención. Al tratarse de análisis exploratorios, no se han realizado ajustes por multiplicidad de análisis.

Las variables medidas en puntos de tiempo diferentes (mediante escalas de Boezaart cada 60 minutos y PAS, PAD, PAM y FC cada 15 minutos durante la intervención) se han analizado mediante un análisis de medidas repetidas ajustado por el valor basal y el estrato de asignación.

4.2.7.5. [Variables de seguridad](#)

Se hubiesen descrito los acontecimientos adversos por grupo de tratamiento, codificados mediante la clasificación MedDRA. Se hubiesen descrito por relación causal, intensidad y gravedad. Se hubiesen hecho listados individuales de casos.

4.2.7.6. [Nivel de significación](#)

El nivel de significación usado será de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas.

4.2.7.7. Criterios para la finalización del ensayo

No se ha previsto ningún análisis intermedio para este estudio. Por ello, no existía criterio estadístico para la interrupción prematura del ensayo.

Se definió como final del estudio la realización de la última visita del último paciente incluido en el estudio.

4.2.7.8. Procedimiento de gestión de los datos faltantes

No estaba prevista la pérdida de datos y, en consecuencia, no se estableció ningún procedimiento para tal eventualidad.

4.2.7.9. Poblaciones de análisis

Todos los pacientes aleatorizados se han tenido en cuenta en el informe estadístico, con la excepción de aquellos que hubiesen retirado su consentimiento informado y hubiesen manifestado expresamente que retiran su permiso para emplear sus datos.

- Población por Intención de Tratar: todos los pacientes que se han asignado de manera aleatoria se han incluido en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes incluidos en la población por ITT se han tenido en cuenta para el análisis principal de eficacia y para los análisis de seguridad principales y secundarios.
- Población por Protocolo: La población por protocolo (PP) se ha definido como aquellos pacientes incluidos en la población ITT y a los que se les hubiese administrado como mínimo una dosis de la medicación del estudio, sin desviaciones mayores del protocolo que hubieran podido tener un impacto en las valoraciones principales del estudio. Estas desviaciones hubieran sido valoradas durante la revisión de los datos previa al cierre de la base de datos. Esta población se hubiese empleado en análisis de sensibilidad de los resultados.

4.2.8. Aspectos éticos

4.2.8.1. [Conducción ética del estudio](#)

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki (actualizado a octubre de 2013, Fortaleza, Brasil).

Todo el personal que participó en el estudio se había comprometido a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

4.2.8.2. [Autorizaciones](#)

Se obtuvo y documentó la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a los dos centros participantes antes de que se iniciase el estudio.

Se obtuvo y documentó la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de iniciar el estudio.

El investigador principal fue el interlocutor del CEIC, informando al mismo de la evolución que llevo el ensayo clínico.

4.2.8.3. [Consentimiento informado](#)

El Investigador se responsabilizó de suministrar a cada paciente una hoja de información sobre el producto experimental y los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, la cual fue leída por el paciente.

El investigador comentó personalmente la información con el paciente, en un lenguaje e idioma que le eran comprensibles.

El investigador explicó a los pacientes que eran totalmente libres de rechazar su participación en el estudio o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Asimismo, el investigador se responsabilizó de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio.

El paciente anotó su nombre, firmó y fechó de forma manuscrita el documento, del cual recibió una copia.

El investigador fue responsable de que no participase ningún paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

En el anexo se incluyen el documento informativo que se entregó a los pacientes y el consentimiento informado del estudio.

4.2.8.4. [Financiación y seguros](#)

El proyecto contó con una financiación parcial dentro del programa de Becas Taulí de Investigación. No han existido otras fuentes de financiación para el proyecto.

El promotor disponía de un seguro contratado con la compañía Zurich seguros que cubría los conceptos y compensaciones establecidos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

4.2.9. **Gestión de datos y mantenimiento de registros**

4.2.9.1. [Cuadernos de recogida de datos](#)

Para cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó un cuaderno de recogida de datos o CRD. Esto también fue de aplicación para los pacientes que no finalizaron el seguimiento completo previsto en el ensayo.

Todos los cuadernos de recogida de datos fueron rellenados de forma legible por el personal debidamente autorizado a ello mediante la hoja de registro de firmas.

Los errores detectados en el CRD fueron tachados, pero no borrados, añadiéndose al margen la corrección oportuna, debidamente firmada y fechada por el investigador o persona autorizada.

Se guardó por el investigador una copia completa de cada cuaderno de recogida de datos durante el periodo y en las condiciones establecidas en el siguiente apartado.

4.2.9.2. [Base de datos del estudio](#)

Para facilitar el análisis estadístico, se creó una base de datos informatizada en la que se grabaron la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se creó una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

Se realizó un plan de gestión de datos, antes del inicio de la definición de la base de datos, en el que se detalló el proceso de grabación y los controles de errores y consistencia que se realizaron sobre los datos grabados.

Se generó un diccionario de variables en el que se detalló la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generaron solicitudes de aclaración destinadas a los investigadores para su verificación o corrección, que se trataron de manera equivalente a los CRDs.

El acceso a la base de datos ha estado restringido al Gestor de datos (diseño, entrada y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizó una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento, de la medicación prohibida, de los acontecimientos adversos, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declaró una base de datos definitiva que se registró con firma y fecha. Se conservaron dos copias protegidas contra escritura de la misma, y se generaron listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo.

La base de datos definitiva se destinó al análisis estadístico.

4.2.9.3. Mantenimiento de registros y archivo

- Documentos esenciales y archivo del estudio

Toda la documentación esencial del ensayo clínico ha sido archivada en un fichero maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se asegura por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite.

Esta documentación incluye:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas
- Modelos de todas las versiones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado
- Permisos de los CEIC
- Autorizaciones de las Autoridades Sanitarias
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Lista de asignación aleatoria y códigos de asignación de tratamientos
- Cuadernos de Recogida de Datos individuales
- Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva
- Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones
- Análisis estadístico
- Notificaciones de Acontecimientos Adversos
- Informe final
- Certificados de auditorías
- Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicados en el estudio
- Financiación del estudio
- Correspondencia

Confidencialidad de los datos

El investigador aseguró el derecho a la intimidad de los pacientes y protegió su identidad frente a terceras partes no autorizadas.

El monitor del estudio tuvo acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantuvo actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que se conserva junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro. No consta el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos o documentación del estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultaron los nombres de los pacientes se incluyó en el archivo maestro del estudio.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de la paciente.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometieron expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tenían acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

5. Resultados

Presentamos los resultados obtenidos en la revisión sistemática y posteriormente los obtenidos en el ensayo clínico.

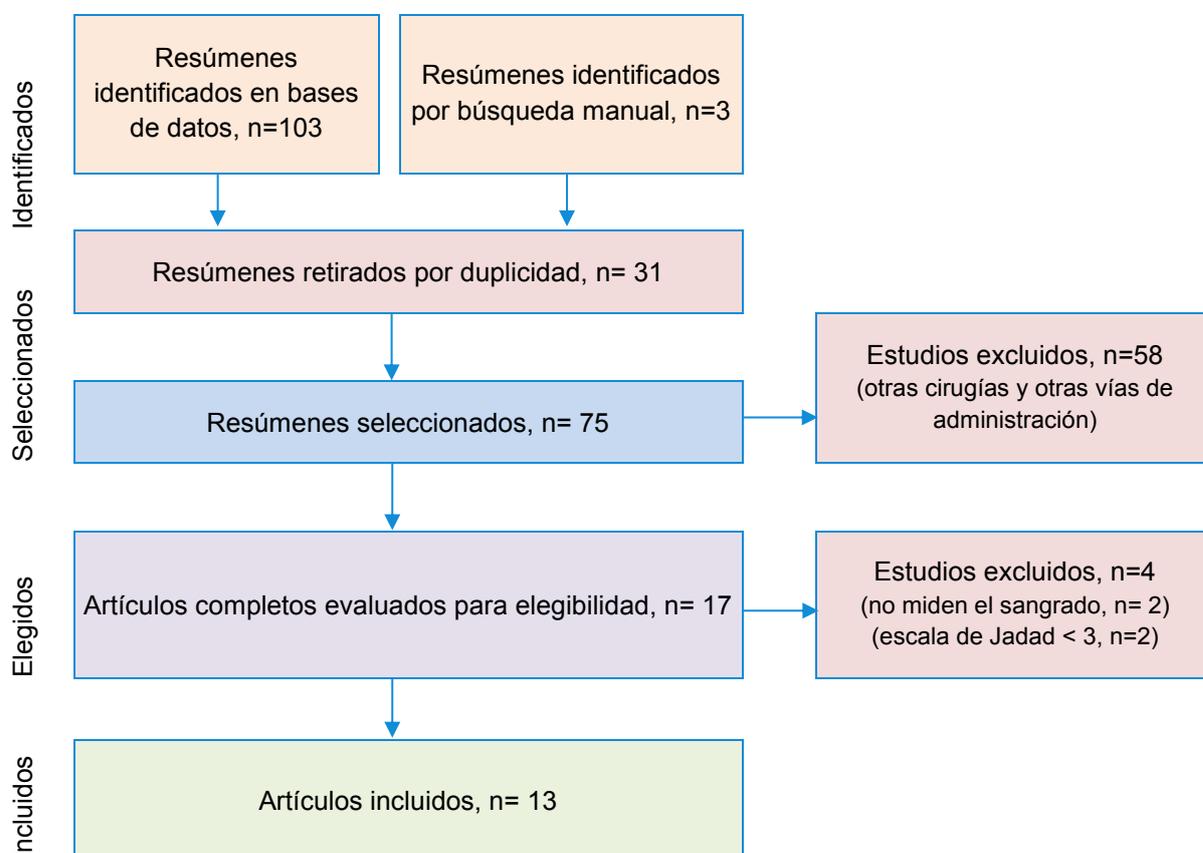
5.1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados comparando la utilización de los α_2 agonistas para mejorar el campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal

Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados comparando la utilización de los α_2 agonistas (clonidina y dexmedetomidina) para mejorar el campo quirúrgico en cirugía endoscópica nasosinusal, entre enero de 1980 y octubre de 2017.

5.2. Selección de estudios

El diagrama de flujo se muestra a continuación, en la figura 2.

Figura 2.- Diagrama de flujo de la selección de estudios



Inicialmente, un total de 106 estudios fueron preseleccionados, de los cuales fueron retirados 31, tras comprobarse la duplicidad, de tal forma que permanecieron para la revisión 75 estudios.

De los 75 estudios que permanecieron inicialmente, 58 fueron descartados porque no cumplían los criterios de inclusión, ya que se trataba de estudios realizados en otras cirugías o bien porque analizaban los α_2 agonistas utilizando otras vías de administración, que no eran la vía oral o la endovenosa. De esta forma, quedaron disponibles por elegibilidad un total de 17 estudios.

Finalmente, 4 estudios adicionales que cumplían con todos los requisitos de elegibilidad establecidos, tuvieron que ser descartados: dos de ellos porque no informaron el control del sangrado ni la calidad del campo quirúrgico y otros dos por tener en la escala de Jadad una puntuación inferior a 3 ^{108, 119}.

5.2.1. Ensayos clínicos incluidos

Se utilizó el sistema de puntuación de calidad o escala de Jadad en quince ensayos clínicos^{43,103,105,119,120-129}. En la tabla 13 puede verse la puntuación de cada categoría valorada con este método.

Tabla 13. Evaluación de calidad de los estudios basada en la puntuación de Jadad

Estudio Author ^a Año	Aleatorización	Método de aleatorización claro y apropiado	Doble ciego	Método ciego apropiado	Descripción de retiros y abandonos	Escala de Jadad
Jabalamei ¹²⁰ 2005	1	0	1	1	1	4
Mohseni ¹²¹ 2011	1	1	1	1	1	5
Wawrzyniak ¹²² 2013	1	1	0	0	1	3
Cardesín ⁴³ 2015	1	1	0	1	1	4
Güven ¹⁰⁸ 2011	1	1	0	0	0	2
Shams ¹⁰⁶ 2013	1	1	0	0	1	3
Lee ¹⁰⁵ 2013	1	1	0	1	1	4
Bayram ¹⁰³ 2014	1	1	0	0	1	3
Das ¹²⁴ 2016	1	1	1	1	0	4
Das ¹²⁵ 2016	1	1	1	1	0	4
Bajwa ¹²⁶ 2016	1	1	1	1	0	4
Tugrul ¹¹⁹ 2016	1	0	1	0	0	2
Karabayirli ¹²⁷ 2017	1	1	1	1	1	5
Jiwanmall ¹²⁸ 2017	1	1	1	1	1	5
Bairy ¹²⁹ 2017	1	1	0	0	1	3

^a Referencia del estudio Rango de Calidad: 0–2 bajo // 3–5 Alto

En cuanto a las áreas geográficas donde se han realizado estos estudios, encontramos la siguiente distribución:

- cuatro estudios fueron realizados en la India¹²⁴⁻¹²⁶
- tres en Turquía^{108, 119, 128}
- dos en Irán y
- un estudio en cada uno de los siguientes países: Polonia¹²², España⁴³, Egipto¹²³, Corea¹⁰⁵, Brasil¹⁰³ y Bélgica¹²⁹.

El medicamento α_2 adrenérgico utilizado fue la clonidina en 7 ECA y la dexmedetomidina en otros 7, y un estudio comparó ambos fármacos.

La secuencia de generación de aleatorización fue apropiada en trece ECA, y la ocultación de la asignación lo fue en nueve.

Los pacientes y el personal de investigación fueron ciegos al tratamiento en 8 ensayos, y todos los ensayos tenían evaluación ciega del resultado principal.

Todos los ensayos, menos uno, presentaron los resultados completos.

El protocolo del ensayo estaba disponible en un solo estudio⁴³, y el riesgo de sesgo del informe selectivo de los resultados no se pudo evaluar en 13 ensayos.

De acuerdo con la escala de Jadad, 13 de los 15 (86.7%) ECA obtuvieron una puntuación superior o igual a tres, y 9 de los estudios obtuvieron una puntuación igual o superior a 4.

Los dos artículos que presentaron una puntuación en la escala de Jadad inferior a 3, se retiraron de la revisión en este punto.

En la tabla 14, se presentan los diferentes puntos que evalúan el riesgo de sesgo según la clasificación Cochrane de los ensayos clínicos analizados.

Tabla 14. Evaluación del riesgo de sesgo según la clasificación de la Cochrane

Estudio Autor Año	Generación de secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultado incompletos	Informe selectivo de resultados
Jabalamelí ¹²⁰ 2005	(?)	(?)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Mohseni ¹²¹ 2011	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Wawrzyniak ¹²² 2013	✓ (+)	(?)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Cardesín ⁴³ 2015	✓ (+)	✓ (+)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)
Güven ¹⁰⁸ 2011	✓ (+)	(?)	✗ (-)	✓ (+)	✗ (-)	(?)
Shams ¹⁰⁶ 2013	✓ (+)	(?)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Lee ¹⁰⁵ 2013	✓ (+)	(?)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Bayram ¹⁰³ 2014	✓ (+)	✓ (+)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Das ¹²⁴ 2016	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Das ¹²⁵ 2016	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Bajwa ¹²⁶ 2016	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Tugrul ¹¹⁹ 2016	✓ (+)	✓ (+)	✗ (-)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Karabayirli ¹²⁷ 2017	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Jiwanmall ¹²⁸ 2017	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)
Bairy ¹²⁹ 2017	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	✓ (+)	(?)

^a Referencia; Bajo riesgo: LR ✓(+); Alto riesgo HR ✗(-); Incierto riesgo: UR (?)

Se incluyeron trece ensayos clínicos: siete ECA fueron realizados a doble ciego, cinco a ciego simple (aunque dos se informaron en artículos como doble ciego) y uno era un estudio abierto (tabla 15).

La clonidina se comparó con placebo en 3 ensayos y con otros fármacos activos en 3 ensayos, utilizando el remifentanilo como control en dos estudios y en uno el midazolam (remifentanilo n=2 y midazolam n=1).

La dexmedetomidina se comparó con fármaco activo en 6 ensayos, en dos estudios se utilizó el esmolol, en dos el remifentalino, en uno la nitroglicerina y el esmolol y en otro el sulfato de magnesio (esmolol n=2, remifentanilo n=2, nitroglicerina y esmolol n=1 y sulfato de magnesio n=1). Un ensayo comparó ambos α_2 agonistas, clonidina y dexmedetomidina (tabla 15).

Tabla 15. Características del diseño y la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso adyuvante de los α_2 adrenérgicos en cirugía endoscópica nasosinusal

Estudio, Año	Diseño ciego	Grupo experimental	Grupo de control	Definido Objetivo Primario	Tamaño de muestra informada	Diagrama de flujo informado	Tipo de análisis informado	Escala de Jadad
Jabalamedí et al, 2005	Doble ciego	Clonidina	Placebo	Sí	No	No	No	4
Mohseni and Ebneshahidi, 2011	Doble ciego	Clonidina	Placebo	Sí	No	No	No	5
Wawrzyniak et al, 2013	Abierto	Clonidina	Midazolam	Sí	No	No	No	3
Cardesín et al, 2013	Ciego simple	Clonidina	Remifentanilo	Sí	No	Sí	Sí	4
Das et al, 2016	Doble ciego	Clonidina	Dexmedet.	Sí	Sí	No	No	4
Tugrul et al, 2016	Doble ciego	Clonidina	Placebo	No	No	No	No	2
Jiwanmall et al, 2017	Doble ciego	Clonidina	Placebo	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Bairy et al, 2017	Ciego simple	Clonidina	Remifentanilo	No	Sí	Sí	Sí	3
Güven et al, 2011	Ciego simple	Dexmedet.	Placebo	No	No	No	No	2
Shams et al, 2013	Ciego simple	Dexmedet.	Esmolol	No	No	No	No	3
Lee et al, 2013	Ciego simple	Dexmedet.	Remifentanilo	No	No	No	No	4
Bayram et al, 2014	Ciego simple	Dexmedet.	Sulfato de Magnesio	Sí	Sí	No	Sí	3
Das et al, 2016	Doble ciego	Dexmedet.	Esmolol	Sí	Sí	No	No	4
Bajwa et al, 2016	Doble ciego	Dexmedet.	Esmolol, nitroglicerina	Sí	Sí	No	No	4
Karabayirli et al, 2017	Doble ciego	Dexmedet.	Remifentanilo	No	Sí	Sí	No	5

En la tabla anterior (tabla 15) se han resumido las características del diseño y la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso adyuvante de los α_2 agonistas en CENS, donde se señala el diseño del estudio, el fármaco experimental, el fármaco activo o placebo utilizado en el grupo control, si estaba definido el objetivo primario, si el cálculo del tamaño de la muestra había sido informado, así como el diagrama de flujo y el tipo de análisis y por último la puntuación obtenida en la escala de Jadad en cada ensayo clínico.

5.2.2. Características de los pacientes

Los ECA analizados involucraron a 896 participantes y el número promedio (desviación estándar [DE]) de los pacientes incluidos en cada ensayo fue de 68.9 (31.0) [mediana 60, rango de 40 a 150].

La edad media de los participantes varió de 35.5 (9.0) a 48.8 (7.5) años (la edad de 220 participantes no fue informada).

Un total de 440 pacientes fueron hombres (55%) y 356 pacientes fueron mujeres (45%). Quedaron 100 sujetos de los cuales no se informó el sexo.

El peso promedio (SD) de los participantes incluidos estaba entre los 57.9(9.7) kg y los 77 (9.0) kg . Los datos de peso no se informaron en 513 sujetos.

El ASA se informó en 535 (59,7%) pacientes (273 I, 257 II y 4 en III) (tabla 16).

La indicación quirúrgica solo se informó en 4 ECA ^{43,120,127,129}, y en un total de 266 pacientes: poliposis (n = 66), poliposis y sinusitis crónica (n = 103), sinusitis crónica (n = 94), y mucocele (n = 3).

Un total de 458 (51%) participantes fueron tratados con α_2 agonistas (clonidina n=240, dexmedetomidina n=218); 124 (14%) con placebo y 314 (35%) con otros medicamentos (remifentanilo n=112, esmolol n=100, nitroglicerina n=50; sulfato de magnesio n=30, y midazolam n=22).

A continuación, en la tabla 16, están desglosadas por cada ensayo clínico las características de los pacientes incluidos.

Tabla 16.- Características de los pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados, de uso adyuvante de α_2 adrenérgicos en cirugía endoscópica nasosinusal

Estudio, Año	α_2 agonista adrenérgico evaluado	Nº de pacientes (Experimento/Control)	Edad Media, años (SD)	Hombre / Mujer (nº)	Peso Medio, Kg (SD)	Clasificación Sociedad Americana Anestesia I / II / III, nº
Jabalamedi et al, 2005	Clonidina	113 (52/61)	No reportado	65/48	No reportado	No reportado
Mohseni and Ebnesahidi, 2011	Clonidina	84 (42/42)	35.0 (12.5)	50/34	No reportado	No reportado
Wawrzyniak et al, 2013	Clonidina	44 (22/22)	48.8 /7.5)	20/24	71.0 (13.0)	No reportado
Cardesín et al, 2013	Clonidina	47 (22/25)	No reportado	19/28	No reportado	(4/39/3)
Das et al, 2016	Clonidina	66 (33/33)	38.1 (7.7)	32/34	57.9 (9.7)	38/28/0
Jiwanmall et al, 2017	Clonidina	60 (30/30)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Bairy et al, 2017	Clonidina	59 (30/29)	46.0 (15.0)	26/33	No reportado	9/49/1
Shams et al, 2013	Dexmed	40 (20/20)	35.5 (9.0)	No reportado	74.5 (12.5)	21/19/0
Lee et al, 2013	Dexmed	66 (32/34)	42.5 (14.5)	34/32	66.0 (9.0)	31/35/0
Bayram et al, 2014	Dexmed	60 (30/30)	42.5 (11.0)	19/41	77.0 (9.0)	No reportado
Das et al, 2016	Dexmed	60 (30/30)	36.4 (8.8)	48/12	67.1 (10.5)	36/24/0
Bajwa et al, 2016	Dexmed	150(50/50/50)	34.1 (5.6)	104/46	No reportado	108/42/0
Karabayirli et al, 2017	Dexmed	47 (23/24)	36.7 (8.3)	23/24	73.5 (15.0)	26/21/0

5.2.3. Dosis de los tratamientos

La clonidina se administró como una sola dosis oral entre 3 μg / Kg, 5 μg / Kg o 0.2 mg administrados 60-90 minutos antes de la inducción de la anestesia en 116 pacientes (n=116), o como una inyección intravenosa a dosis de 1.5, 2 o 3 μg / Kg administradas de 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia en 118 pacientes (n=118).

La dexmedetomidina se administró por vía intravenosa comenzando 10 minutos antes de la inducción de anestesia, ya sea como una dosis de carga de 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ seguida de una infusión continua de 0.4-0.8 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ en 52 pacientes (n=52), o de 0.5-1 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ en 80 pacientes (n=80) o de 0.7 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ en 23 pacientes (n=23), como dosis de carga de 100 μg seguido de una infusión continua de 0.5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ en 30 pacientes (n=30), o como una dosis única de 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ preoperatoriamente sin dosis de mantenimiento en 33 pacientes (n=33).

Seguidamente, en las tablas 17 y 18, se especifican las dosis de los fármacos a estudio de cada ensayo clínico, así como el momento de su administración y los fármacos utilizados en la anestesia, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la misma y si se han utilizado otros fármacos y sus dosis, ya sea como premedicación, o durante la cirugía.

Tabla 17.- Tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos utilizando clonidina

Estudio Año	N pac	Fármacos Utilizados	Dosis	Tiempo	Anestesia	Dosis	Otros fármacos y dosis
Jabalamei ¹²⁰ 2005	52	Clonidina oral	5 µg/kg	90 minutos antes de la cirugía	Inducción Fentanilo i.v.; Tiopental i.v.; Pancronio i.v.	2 µg/kg; 5 mg/kg 0.1 mg/kg	Bolo hidralazina si no tiene éxito i.v. bolo de fentanilo y halotano hasta un máximo de 1.5% según sea necesario para controlar la en la presión arterial media
					Mantenimiento Oxígeno, N ₂ O y halotano hasta 1.5 vol%.		
Mohseni ¹²¹ 2011	42	Clonidina oral	0,2 mg	90 minutos antes de la cirugía	Inducción Fentanilo i.v.; Propofol i.v.; Atracurio i.v.	4 µg/kg; 2 mg/kg 5.5 mg/kg	NR
					Mantenimiento Propofol i.v.; Remifentanilo i.v.; Atracurio i.v.		
Wawrzyniak ¹²² 2013	22	Clonidina oral	3 µg/kg	60-90 minutos antes cirugía	Inducción Remifentanilo; Propofol; Vecuronio	Usando bomba de infusión controlada 3 µg/mL	Urapidilo si la dosis de la infusión de remifentanilo no fue suficiente para disminuir la presión arterial
					Mantenimiento Propofol i.v.; Remifentanilo i.v.		
Cardesin ⁴³ 2015	22	Midazolam oral	0.1 mg/kg	Idem	Inducción Propofol; Fentanilo	Idem	Idem
					Mantenimiento Sevofluorane		
Cardesin ⁴³ 2015	25	Remifentanilo	0.1-0.2 µg/Kg/min	Durante cirugía	Inducción Propofol; Fentanilo	4 mg/kg 2-3 µg/kg	Idem
					Mantenimiento Sevofluorane		

Premedicación: dexametasona, ondansetrón y midazolam. Profilaxis intraoperatoria con una dosis única de amoxiclav (o clindamicina en alergia a betalactámicos).

Comparación de dos α_2 agonistas intravenosos como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal: ensayo clínico aleatorizado de clonidina versus dexmedetomidina.

Estudio Año	N pac	Fármacos Utilizados	Dosis	Tiempo	Anestesia	Dosis	Otros fármacos y dosis
Das ¹²⁵ 2016	33	Clonidina i.v.	1.5 µg/Kg	15 minutos antes cirugía	<u>Inducción</u> Propofol; Glicopirrolato; Fentanilo; Atracurio <u>Mantenimiento</u> Isoflurane	2 mg/kg; 2 µg/kg 0.2-0.5 µg/kg	Premedicación: alprazolam y ranitidina. Aldones empapados con epinefrina y lidocaína intranasal
	33	Dexmedeto midina	1 µg/Kg	15' antes cirugía	Idem	Idem	Idem
Wanmal ¹²⁸ 2017	30	Clonidina i.v.	3 µg/Kg	30 minutos antes de la cirugía	<u>Inducción</u> Tiopentona; Fentanilo; Vecuronio <u>Mantenimiento</u> Isoflurane	5 mg/kg 1.5 µg/kg 0.1 mg/kg	Premedicación: diazepam y metoprolol 1 h. antes cirugía. Intraoperatorio 15° Trendelenburg inverso. Si PMA no se controla, con fentanilo hasta 4 µg / kg, i.v. bolus de metoprolol 0,5 mg bolos to 4 µg/kg, i.v. metoprolol 0.5 mg boluses
	30	Placebo	Inyección agua estéril	Idem	Idem	Idem	Idem
Bailey ¹²⁹ 2017	30	Clonidina i.v.	2 µg/Kg	20 minutos antes de la cirugía	<u>Inducción</u> Sufentanilo; Propofol; Rocuronio <u>Mantenimiento</u> Sevoflurane	0.15 µg/kg Pérdida del reflejo del párpado 0.3 mg/kg	Infiltración intraoperatoria con lidocaína y epinefrina, y aplicación tópica de lidocaína y nafazolina. Si hay sangrado excesivo, clonidina en bolo adicional o sufentanilo
	29	Remifentanilo	0.25 µg/Kg/min, reducido a ½ tras intubac. traqueal	durante la cirugía	<u>Inducción</u> Propofol; Rocuronio <u>Mantenimiento</u> Sevoflurane	Pérdida del reflejo del párpado 0.3 mg/kg	Infiltración intraoperatoria con lidocaína y epinefrina. Aplicación tópica de lidocaína y nafazolina. Si sangrado excesivo, se duplica tasa de remifentanilo a 1 µg / kg

^a Referencia; N: número ; i.m. intramuscular; i.v. intravenoso; NR No Reportado; N₂O: óxido nítrico

Tabla 18. Tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos utilizando dexmedetomidina

Estudio Año	N pac	Fármacos Utilizados	Dosis	Tiempo	Anestesia	Dosis	Otros fármacos y dosis
Shams ¹⁰⁶ 2013	20	DEX i.v.	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus 0.4-0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ infusion	10 min antes de inducción mantenimiento	Inducción Fentanilo; Propofol Atracurio Mantenimiento Sevoflurane 2-4%	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1-2 mg/kg 0.5 mg/kg	Fentanilo cuando la presión arterial media era > 65 mmHg o respuestas somáticas, y luego nitroglicerina
	20	Esmolol i.v.	1 mg/kg bolus 0.4-0.8 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ infusion	1 min antes inducción mantenimiento	Idem	Idem	Idem
Lee ¹⁰⁵ 2013	32	DEX i.v.	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus 0.4-0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ infusion.	10 min antes inducción mantenimiento	Inducción Propofol; Rocuronio Mantenimiento Desoflurane 5-7% N ₂ O 50%	2-2.5 mg/kg 0.6 mg/kg 1-2 CAM	Si la hipertensión relativa persistió con las concentraciones anestésicas máximas permitidas, se administran pequeñas dosis de nitroglicerina según fuese necesario para controlar la presión sanguínea
	34	Remifentaniol o i.v.	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus 0.2-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ min infusion	1 min antes de inducción mantenimiento	Idem	Idem	Idem
Bayram ¹⁰³ 2014	30	DEX i.v.	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ infusion	10 min antes inducción mantenimiento	Inducción Fentanilo; Propofol Rocuronio Mantenimiento Desflurane 5-6% N ₂ O 50%/Oxygen	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2.5 mg/kg 0.6 mg/kg	fentanilo iv. Si hipertensión o taquicardia o índice biespectral 40-60
	30	Sulfato de magnesio i.v.	40 mg/kg bolus 10-15 mg/kg infusion	Idem	Idem	Idem	Idem

Comparación de dos α_2 agonistas intravenosos como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal: ensayo clínico aleatorizado de clonidina versus dexmedetomidina.

Estudio Año	N pac	Fármacos Utilizados	Dosis	Tiempo	Anestesia	Dosis	Otros fármacos y dosis
Das 2016 ¹²	30	DEX i.v.	100 μ g infusión	15 minutos antes inducción mantenimiento	<u>Inducción</u> Fentanilo; Glicopirrolato Propofol; Atracurio <u>Mantenimiento</u> isoflurane	2 μ g/kg 0.01 mg/kg 1-2 mg/kg 0.5 mg/kg	Premedicación con alprazolam 0,5 mg, ranitidina 150 mg. Algodón empapado intranasal con epinefrina y lidocaina y epinefrina intranasales. Si es necesario, nitroglicerina, mefenetermina, atropina, fentanilo.
			Esmolol i.v.	1 mg/kg bolus 0.5 mg/kg/h	1' antes inducción mantenimiento	Idem	Idem
Ba 2016 ¹²⁶	50	DEX i.v.	1 μ g/Kg dosis de carga	10 min antes inducción mantenimiento titulado to PAM 60-70 mmHg	<u>Inducción</u> Tiopental Fentanilo Vecuronio <u>Mantenimiento</u> Isoflurane	a) 5 mg/kg b) 2 μ g/kg c) 0.1 mg/kg	Premedicación con alprazolam 0,25 mg, ranitidina 150 mg. Lidocaina y epinefrina intranasales. Trendelenburg inverso intraoperatorio a 30°. Si PMA no se controla, con bolo de fentanilo de 1 μ g / kg, i.v. metoprolol 0,5 mg bolos
			Nitroglicerina	0.5-2.0 μ g/kg/min	Iniciada preoperatoria y titulada a PMA 60-70 mmHg	Idem	Idem
Kar 2017 ¹²⁷	50	Esmolol i.v.	1 mg/kg bolus	1' antes inducción Mantenimiento titulado a PAM 60-70 mmHg	Idem	Idem	Idem
			DEX i.v.	0.5-0.1 mg/kg/h infusión	Mantenimiento	Idem	Idem
Kar 2017 ¹²⁷	23	DEX i.v.	1 μ g/kg bolus	10 min antes inducción Mantenimiento	<u>Inducción</u> Fentanilo Propofol Rocuronio <u>Mantenimiento</u> Sevoflurane	2 μ g/kg 2.5 mg/kg 0.6 mg/kg	Se administró fentanilo si la taquicardia > 20%, 15° posición de cabeza y 0.025 mg de epinefrina y 2% de lidocaina como vasoconstricción tópica en preoperatorio. Tramadol i.v. 1 mg / kg para analgesia postoperatoria
			Remifentanil o i.v.	1 μ g/kg bolus 0.25-0.5 μ g/kg/min infusión	1 min antes inducción mantenimiento	Idem	Idem

^a Referencia; DEX: dexmedetomidina; i.v. intravenoso; N₂O Oxido nitroso; CMA: concentración alveolar mínima; NR: No reportado

5.2.4. Variables de eficacia y seguridad

Se utilizaron numerosas variables diferentes para evaluar el control del sangrado. En los 13 estudios, el sangrado se midió utilizando más de un variable. Todos los estudios utilizaron al menos una escala para evaluar el control del sangrado y/o la calidad del campo quirúrgico.

Siete estudios midieron el volumen de sangrado^{43,105, 106,120,121,127,128}; uno evaluó el recuento de gasas o el peso de las gasas¹⁰⁵, y cuatro evaluaron la satisfacción del cirujano^{103,121,124,125}.

El sangrado en el campo quirúrgico se calificó de acuerdo con una escala de seis categorías (de 0 sin sangrado a 5 sangrado alto y severo) en 11 estudios^{43,103, 105,106,120,121, 124-,126, 128,129}.

En las dos tablas siguientes, se describen las variables utilizadas como medidas de sangrado en los ensayos clínicos que utilizan clonidina (tabla 19) y dexmedetomidina (tabla 20) respectivamente.

Tabla 19. Variables utilizadas como medidas de sangrado en ensayos clínicos utilizando clonidina

Autor del estudio año	Tipo de variable	Variables
Jabalamei ¹²⁰ 2005	Escala de sangrado	El sangrado intraoperatorio fue medido con la siguiente escala de seis puntos (Boezaart): 0- no sangrado; 1-sangrado leve: no se requiere aspiración; 2-sangrado leve: se requiere ocasional aspiración. El campo quirúrgico no amenazado; 3-sangrado leve: se requiere aspiración frecuente. El sangrado amenaza el sangrado quirúrgico unos pocos segundos después de la aspiración; 4-sangrado moderado: se requiere aspiración frecuente. Campo quirúrgico amenazado después de la aspiración; 5- sangrado severo: se requiere aspiración continua. El sangrado aparece más rápido de lo que puede eliminarse por succión. Campo quirúrgico severamente amenazado y no es posible continuar la cirugía.
Volumen de sangrado	Al final de la cirugía, volumen de sangrado (mL) medido en el aspirador	
Mohseni ¹²¹ 2011	Escala de sangrado	El campo quirúrgico se gradó en términos de sangrado por el cirujano, usando la escala de Boezaart 6 puntos) (desde no sangrado (0) a sangrado severo que requiere aspiración constante (5)
Satisfacción del cirujano	La satisfacción del cirujano sobre el campo quirúrgico fue gradada con la escala de Likert de 5 puntos (1: pobre, 5: excelente)	
Volumen de sangrado	El sangrado intraoperatorio fue estimado por el anestesiólogo al final de la cirugía contabilizando el sangrado y la irrigación en el aspirador y en el taponamiento nasofaríngeo (peso del taponamiento en escala electrónica)	
Wawrzyniak ¹²² 2013	Escala de sangrado	Durante la cirugía el campo quirúrgico fue gradado en términos de sangrado por el cirujano usando la escala de Boezaart con 5 puntos (desde no sangrado:1 a sangrado severo que requiere succión constante:5) El campo quirúrgico fue evaluado intraoperatoriamente a los 15 (K1), 30 (K2), 60 (K3) y 120 minutos (K4) de haber iniciado la cirugía
Uso de hemostáticos	La necesidad de un hemostático (ácido tranexámico, etamsilato) durante el postoperatorio	

Autor del estudio año	Tipo de variable	Variables
Cardesin ⁴³ 2015	Escala de sangrado	Cada 60 minutos, el sangrado intraoperatorio fue medido por el cirujano usando tres métodos subjetivos: escalas de sangrado en el campo quirúrgico de Boezaart y Wormald y con una escala visual analógica
	Volumen de sangrado	Cantidad estimada de sangrado, derivada del volumen y hematocrito del líquido aspirado durante la cirugía
Das ¹²⁵ 2016	Escala de sangrado	El campo quirúrgico fue gradado según una escala de 6 puntos (0 a 5) cada 5 minutos por el cirujano en términos de sangrado
	Satisfacción del cirujano	La satisfacción del cirujano fue gradada por el mismo cirujano con una escala de 4 puntos (1= mala, 2=moderada, 3= buena, 4=excelente)
Jiwanmall ¹²⁸ 2017	Volumen de sangrado	El sangrado se estimó midiendo el volumen del aspirador contabilizando el suero salino utilizado durante el procedimiento
	Número de gasas	Cantidad de hisopos empapados en sangre
	Escala de sangrado	Los cirujanos gradaron el campo quirúrgico al final del procedimiento utilizando la escala de Fromme-Boezaart
Bairy ¹²⁹ 2017	Escala de calidad del campo quirúrgico	La calidad del campo quirúrgico se evaluó por el cirujano (ciego) usando la escala de Fromme 15 minutos después de iniciar la cirugía y al final de la cirugía. Evaluada como baja si Fromme < 2 o alta si > 2

Tabla 20. Variables utilizadas como medidas de sangrado en ensayos clínicos con dexmedetomidina

Autor del estudio/Año	Tipo de variable	Variables
Shams ¹⁰⁶ 2013	Escala de sangrado	El cirujano estimó la calidad del campo quirúrgico usando la escala predefinida de 6 puntos adoptada de la escala de Fromme. Escala de categoría promedio para la evaluación del campo quirúrgico intraoperatorio: 0- no sangrado; 1-sangrado leve: no se requiere aspiración de sangre; 2-sangrado leve: se requiere ocasional aspiración. El campo quirúrgico no amenazado; 3-sangrado leve: se requiere aspiración frecuente. El sangrado amenaza el sangrado quirúrgico unos pocos segundos después de la aspiración; 4-sangrado moderado: se requiere aspiración frecuente. Campo quirúrgico amenazado después de la aspiración; 5- sangrado severo: se requiere aspiración continua. El sangrado aparece más rápido de lo que puede eliminarse por succión. Campo quirúrgico severamente amenazado y no es posible continuar la cirugía.
Volumen de sangrado		El sangrado total se midió desde el aspirador
Lee ¹⁰⁵ 2013	Escala de sangrado	Las condiciones del campo quirúrgico fueron evaluadas por el cirujano utilizando una escala de 6 puntos (0 a 5) descrita previamente, de la siguiente forma: 0- no sangrado; 1-sangrado leve con no se requiere aspiración de sangre; 2-sangrado leve con se requiere ocasional aspiración y el campo quirúrgico no amenazado; 3-sangrado leve con se requiere aspiración frecuente y el sangrado amenaza el sangrado quirúrgico unos pocos segundos después de la aspiración; 4-sangrado moderado con se requiere aspiración frecuente y el campo quirúrgico amenazado después de la aspiración; 5- sangrado severo con se requiere aspiración continua y el sangrado aparece más rápido de lo que puede eliminarse por succión con campo quirúrgico severamente amenazado.
Volumen de sangrado		El sangrado se determinó por el volumen de aspiración y por el recuento de gasas
Recuento de gasas		
Das ¹²⁴ 2016	Escala de sangrado	El campo quirúrgico fue gradado según una escala de 6 puntos (0 a 5) cada 5 minutos por el cirujano en términos de sangrado.
Satisfacción del cirujano		La satisfacción del cirujano fue gradada por el mismo cirujano con una escala de 4 puntos (1= mala, 2=moderada, 3= buena, 4= excelente)

Autor del estudio/Año	Tipo de variable	Variables
Bayram ¹⁰³ 2014	Escala de sangrado	El cirujano estimó la calidad del campo quirúrgico usando una predefinida escala categórica de 6 puntos. Escala de categoría promedio para la evaluación del campo quirúrgico intraoperatorio: 0= no sangrado; 1=sangrado leve: no se requiere aspiración de sangre; 2=sangrado leve: se requiere ocasional aspiración. El campo quirúrgico no amenazado; 3=sangrado leve: se requiere aspiración frecuente. El sangrado amenaza el sangrado quirúrgico unos pocos segundos después de la aspiración; 4=sangrado moderado: se requiere aspiración frecuente. Campo quirúrgico amenazado después de la aspiración; 5= sangrado severo: se requiere aspiración continua. El sangrado aparece más rápido de lo que puede eliminarse por succión.
Satisfacción del cirujano		Los grados de satisfacción del cirujano se evaluaron por el mismo cirujano con una escala de cuatro puntos: 1=escasa, 2= moderada; 3=buena; 4=muy buena
Bajwa ¹²⁶ 2016	Escala de sangrado	La visibilidad del campo quirúrgico fue evaluada por el cirujano de acuerdo a la escala propuesta por Fromme y Boezaart
Karabayirli ¹²⁷ 2017	Escala de sangrado	Los cirujanos evaluaron la calidad del campo quirúrgico en relación al sangrado utilizando cinco categorías: 1=incontrolado sangrado, 2=sangrado severo, condiciones quirúrgicas distorsionadas inmediatamente después de la aspiración, 3=sangrado moderado, se requiere frecuente aspiración, la visibilidad del campo quirúrgico es moderada, 4= sangrado leve, aspiración ocasional se requiere, la visibilidad del campo quirúrgico es buena, 5= no sangrado, campo quirúrgico casi sin sangre
Volumen de sangrado.		El aspirador se lavó con 100 mL de solución salina al final de la cirugía. La cantidad total de purga en la solución salina del aspirador se registró sin incluir el agregado.

5.2.5. Resultados de los estudios

A continuación, en las tablas 21 y 22, se resumen los principales resultados de la variable de eficacia, relacionados con el sangrado o calidad del campo quirúrgico para clonidina y dexmedetomidina respectivamente.

Tabla 21. Resultados del sangrado en estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la clonidina en cirugía endoscópica nasosinusal

Estudio, Año	Variable de eficacia	Resultados grupo alfa 2 agonista	Resultados en grupo control	Diferencia % (95%CI)	P
Jabalameili et al ¹²⁰ 2005	Escala de sangrado >2 en escala de Boezaart* (n° pacientes/n° de pacientes tratados)	Clonidina 6/52 (11,5)	Placebo 21/61 (34,4)	22,9 (7,7/38,1)	<0,05
	Escala de sangrado media (SD)	Clonidina 1,71 (0,4)	Placebo 2,26 (0,6)	-0,55 (-0,36/-0,74)	<0,0001
	Volumen de sangrado medio (SD)	Clonidina 144 (75)	Placebo 225 (72)	-81 (-53,5/-108,45)	<0,05
Mohseni and Ebneshaheid ¹²¹ 2011	Escala de sangrado >2 en escala de Boezaart* (n° pacientes/n° de pacientes tratados)	Clonidina 9/42 (21,4)	Placebo 19/42 (45,2)	23,8 (4,3 a 43,3)	<0,005
	Mediana (rango) escala de sangrado*	Clonidina 2 (1-4)	Placebo 2,5 (2-4)	-62 (-30,4 a -93,6)	<0,0001
	Volumen de sangrado medio (SD)	Clonidina 214 (67)	Placebo 276 (78)		<0,01
	Mediana de la escala de satisfacción del cirujano+	Clonidina 4 (3-5)	Placebo 3 (1-5)		<0,001
Wawrzyniak et al, ¹²² 2013	Escala de sangrado >2 en escala de Boezaart* (n° pacientes/n° de pacientes tratados)	Clonidina 1/22 (4,5)	Midazolam 9/22 (41)	36,4 (14,1 a 58,7)	<0,0001
	15 minutos	Clonidina 1/22 (4,5)	Midazolam 19/22 (86)	81,8 (65,0 a 98,6)	<0,0001
	30 minutos	Clonidina 2/22 (9,0)	Midazolam 20/22 (90)	81,8 (64,8 a 98,8)	<0,0001
	60 minutos	Clonidina 0/22 (0)	Midazolam 4/22 (18)	18,2 (2,1 a 34,3)	<0,0001
	120 minutos	Clonidina 1/22 (4,5)	Midazolam 12/22 (54)	50,0 (27,5 a 72,5)	<0,0001
	Necesidad de drogas hemostáticas				

Estudio, Año	Variable de eficacia	Resultados grupo alfa 2 agonista	Resultados en grupo control	Diferencia % (95%CI)	P
Cardesin et al, ⁴³ 2015	Escala de sangrado >2 en escala de Boezaart* (n° pacientes / n° de pacientes tratados)	Clonidina 4/22 (18,2)	Remifent. 13/25 (52)	33,8 (8,5 a 59,2)	<0,05
	Volumen de sangrado medio (SD)	Clonidina 149 (175)	Remifent. 116 (88)	33 (-46,9 a 112,9)	NS
Das et al ¹²⁵ , 2016	Escala de sangrado++, No. (%)	Clonidina 1 (3,03), 9(27,27), 12 (36,36), 6 (18,18), 5 (15,15), 0 (0)	Dexmedetomidina 2(6), 16(48), 12 (36,36), 2 (6,06), 1 (3,03), 0(0)	NR	0,015
	Escala de satisfacción del cirujano. [§] No. (%)	Clonidina 3 (0,09),3 (9,09), 11(33,33), 9 (27,27)	Dexmedetomidina 1(3,03), 10 (30,30), 10 (30,30) 19(57,57)	NR	0,0005
Jiwanmall et al ¹²⁸ , 2017	Escala de sangrado en escala Boezaart <2 (n° pacientes / n° pacientes tratados)	Clonidina 11/30 (63)	Placebo 3/30 (10)	53,3 (33,0 a 73,7)	0,02
	Volumen de sangrado medio, mL	Clonid. 63,5 (40-200)	Placebo 180 (70-300)	NR	0,0449
Bairy et al ¹²⁹ , 2017	Escala de sangrado en escala de Boezaart>2 (n° pacientes / n° de pacientes tratados)	Clonidina 9/30 (30,0)	Remifent. 11/29 (37)	NR	0,59
	15 minutos antes del final	Clonid. 16/30 (53,3)	Remifent. 10/20 (34)	NR	0,19

NR= no reportado; NS= no significativo

*El sangrado del campo quirúrgico se evaluó usando la escala desde no sangrado (0) a sangrado severo (requiriendo aspiración continua) (valor 5)

+Satisfacción del cirujano con la calidad del campo quirúrgico, escala de 5 puntos, de 1: pobre a 5: excelente

++El sangrado quirúrgico fue clasificado en una escala de 6 puntos (0 a 5): 0, no sangrado; 1 sangrado menor, no requiere aspiración; 2 sangrado menor, requiere aspiración; 3 sangrado menor, requiere aspiración frecuente; 4 sangrado moderado, visible solo con aspiración y 5, sangrado severo, aspiración frecuente y dificultad para continuar la cirugía

§ Satisfacción del cirujano en escala de 4 puntos (1 a 4): 1 malo, 2 moderado, 3 bueno y 4 excelente

Tabla 22. Resultados del sangrado en estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la dexmedetomidina en cirugía endoscópica nasosinusal

Estudio, Año	Variable de eficacia	Resultados en el grupo a alfa 2 agonista	Resultados en grupo control	Diferencia % (95%CI)	p
Shams et al ¹⁰⁶ 2013	Escala de calidad del campo quirúrgico* media (SD)	Dexmedetomidina: 2(1-3)	Esmolol: 2(1-3)	-0,8 (-16,64 a 15,04)	NS
	Volumen de sangrado medio (SD), mL	Dexmedetomidina:130,6 (26,8)	Esmolol: 131,4(22,5)	0,3 (-0,1 a 0,7)	NS
Lee et al ¹⁰⁵ 2014	Escala de calidad del campo quirúrgico media (SD)+	Dexmedetomidina: 2,8 (0,7)	Remifentanilo: 2,5 (0,9)	0,3 (-0,1 a 0,7)	NS
	Volumen de sangrado medio (SD), mL	Dexmedetomidina: 214,6(158,7)	Remifentanilo:186,4 (176,9)	28,2 (-54,6 a 111,0)	NS
Bayram et al, ¹⁰³ 2014	Escala de sangrado** >2 (n° pacientes/n° pacientes tratados)	Dexmedetomidina:1/30 (3,3)	Sulfato de magnesio: 9/30 (30)	26,7 (9,1 a 44,3)	<0,005
	Escala satisfacción del cirujano >2** (n° pacientes/n° pacientes tratados)	Dexmedetomidina:28/30 (93)	Sulfato de magnesio: 16/30 (33)	40 (20 a 59,9)	0,001
Das et al, ¹²⁴ 2016	Escala de sangrado [§] , No. (%)	Dexmedetomidina: 3(10,0), 13 (43,33), 10 (33,33), 3(10), 1(3,33), 0 (0)	Esmolol: 1(3,33), 8(26,66), 12(40), 6(20), 3(10), 0(0)	NR	0,0357
	Escala de satisfacción del cirujano [§] NO (%)	Dexmedet:1(33), 9(30), 18(60)	Esmolol:4 (13,33), 6(20), 11(36,66), 9(30)	NR	0,002
Bajwa et al, ¹²⁹ 2016	Escala de sangrado de Boezaart [§]	Dexmedetomidina NR	Esmolol NR Nitroglicerina NR	NR	NS

Estudio, Año	Variable de eficacia	Resultados en el grupo a	Resultados en grupo	Diferencia % (95%CI)	p
		alfa 2 agonista	control		
Karabayirli et al, 127 2017	Escala de sangrado ⁷ NO (%)	Dexmedetomidina: 0(0), 0(0), 10(43,5), 10(43,5), 3 (13,0)	Remifentanilo: 1(4,1), 4(16,7), 6(25,0), 9(37,5), 4(16,7)	NR	0,186
	Volumen de sangrado medio (SD), mL	Dexmedetomidina:175 (100- 322)	Remifentanilo:220 (100-400)	NR	0,594

NR= no reportado; NS= no significativo

*Calidad del campo quirúrgico con la escala de Fromme y col. (0, no sangrado; 1:sangrado leve; no es necesaria la aspiración; 2 sangrado leve, requiere aspiración; 3 sangrado leve, requiere aspiración frecuente; 4 sangrado moderado, visible solo con aspiración y 5, sangrado severo, aspiración frecuente y constante es necesaria y dificultad para continuar la cirugía)

+Calidad de campo quirúrgico en escala de 5 puntos (1: sangrado incontrolado; 2: sangrado severo, dificultades quirúrgicas, sólo tras aspiración inmediata, 3: sangrado moderado, se requiere aspiración para conseguir visualizar el campo; 4: sangrado leve; aspiración ocasional, visión buena; 5: no sangrado, campo quirúrgico casi sin sangre)

** La calidad del campo quirúrgico fue valorada por el cirujano con una escala de 6 puntos (0-5) . (0, no sangrado; 1:sangrado leve; no es necesaria la aspiración; 2 sangrado leve, requiere aspiración; 3 sangrado leve, requiere aspiración frecuente; 4 sangrado moderado, visible solo con aspiración y 5, sangrado severo, aspiración frecuente y constante es necesaria y dificultad para continuar la cirugía)

** El grado de satisfacción del cirujano fue valorado con una escala de 4 puntos (1, pequeño; 2 , moderado; 3 , bueno y 4 muy bueno)

" El sangrado quirúrgico evaluado con una escala de 6 puntos (0-5) (0, no sangrado; 1:sangrado leve; no es necesaria la aspiración; 2 sangrado leve, requiere aspiración; 3 sangrado leve, requiere aspiración frecuente; 4 sangrado moderado, visible solo con aspiración y 5, sangrado severo, aspiración frecuente y constante es necesaria y dificultad para continuar la cirugía)

§ La satisfacción del cirujano valorada con escala de 4 puntos (1-4): (1 malo, 2 moderado, 3 bueno y 4 excelente)

* El sangrado intraoperatorio fue evaluado por el cirujano con la escala de 6 puntos (Fromme, Jacobi y Boezaart) ((0, no sangrado; 1:sangrado leve; no es necesaria la aspiración; 2 sangrado leve, requiere aspiración; 3 sangrado leve, requiere aspiración frecuente; 4 sangrado moderado, visible solo con aspiración y 5, sangrado severo, aspiración frecuente y constante es necesaria y dificultad para continuar la cirugía)

A continuación, las tablas 23 y 24, recogen la descripción de los resultados finales de los estudios conclonidina y dexmedetomidina, incluyendo los señalados anteriormente respecto al sangrado.

Tabla 23.- Resumen de resultados en ensayos clínicos utilizando clonidina

Autor* y Año	Resultados
Jabalameij ¹²⁰ 2005	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen medio de sangrado(mL) al final de la cirugía CLO 144 vs. CONT 225; p<0.05 - Pacientes con sangrado que amenaza el campo quirúrgico (≥ 3) CLO 12%(6/52) vs. CONT 35% (21/61); p<0.05
Mohseni ¹²¹ 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen medio de sangrado (mL) CLO 214 vs. CONT 276; p<0.01 - Media de la escala de sangrado (rango) CLO 2(1-3) vs. CONT 2.5 (2-4); p<0.0001 - Pacientes con sangrado que amenaza el campo quirúrgico (≥ 3) CLO 21.4(9/42)vs. CONT 46.2 (19/42); p<0.01 - Media de la escala de satisfacción del cirujano (rango) CLO 4 (3-5) vs. CONT 3 (1-5); p<0.001 - Escala de satisfacción del cirujano 4 or 5 CLO 69%(29/42) vs. CONT 7.6%(20/42); p<0.01
Wawrzyniak ¹²² 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Duración media de la cirugía (minutos) CLO 80 vs. CONT 96; p<0.0001 - Pacientes con sangrado que amenaza el campo quirúrgico (≥ 3) a los 15 min CLO 4.5% (1/22) vs. CONT 41% (9/22); p<0.0001 - Pacientes con sangrado que amenaza el campo quirúrgico (≥ 3) a los 30 min: CLO 4.5% (1/22) vs. CONT 86.4% (19/22); p<0.0001 - Pacientes con sangrado que amenaza el campo quirúrgico (≥ 3) a los 60 min: CLO 9% (2/22) vs. CONT 91% (20/22); p<0.0001 - Pacientes tratados con fármacos hemostáticos (ácido tranexámico/etamsilato) en las primeras 24 horas tras la cirugía: CLO 4.5% (1/22) vs. CONT 54.5% (12/22); p=0.0002
Das ¹²⁵ 2016	<ul style="list-style-type: none"> - La escala de sangrado fue significativamente más alta en grupo CLO que en el grupo DEXM (Escala de sangrado= 0 DEX=2 (6%) vs CLO=1 (3%); Escala=1 DEX=16 (48%) vs CLO=9 (27%); Escala =2 DEX=12 (36%) vs 12 (36%); Escala =3 DEX=2 (6%) vs CLO= 6 (18%); Escala=4 DEX=1 (3%) vs CLO=5 (15%); Escala=5 DEX= 0% vs CLO =0%. - La escala de satisfacción del cirujano fue significativamente mejor en DEX - PAM u FC fueron comparables entre los dos grupos (P > 0.05)

Autor* y Año	Resultados
Cardesin ⁴³ 2015	<ul style="list-style-type: none"> - Media de la escala de sangrado de Boezaart > 2 (sangrado intenso) durante la cirugía (n = 4; 18.2%) en grupo CLO vs. (n = 13; 52.0%) en el grupo CONT (remifentanilo) (p=0.032) - Peor escala de Boezaart > 2 (sangrado intenso) durante la cirugía (n=5; 22.7%) en grupo CLO vs. (n =15; 60.0%) en grupo CONT (remifentanilo) (p=0.017) - Media de sangrado a diferentes tiempos, con la escala de Boezaart o escala de Wormald muestran diferencias significativas desde el inicio de la cirugía hasta la segunda hora de la misma, pero no en la evaluación después de tres horas - Las evaluaciones de la EVA fueron menos sensibles y mostraron diferencias sólo en ciertos puntos - Volumen medio estimado 148.91 (175.19) grupo CLO vs. 116.26 (88.29) grupo CONT (remifentanilo) (p=0.821) - Los parámetros hemodinámicos muestran valores bajos de PAS, PAD y PAM durante la cirugía en ambos grupos. Valores significativamente altos fueron observados en el grupo CLO group en PAS a t 01:15 horas y para PAD, PAM y FC a 00:30 y 00:45 horas. - La frecuencia cardíaca siguió un patrón similar.
Jiwanmal ¹²⁸ 2017	<ul style="list-style-type: none"> - El mapa de PAM fue comparable en los dos grupos y se consiguió en 2/30 pacientes (P < 0.001). - La media de sangrado fue significativamente menor (63.5 mL [range: 40–200 mL]) en grupo CLO al compararla con placebo (180 mL [range: 70–300 mL]) (P = 0.0449). - 11/30 pacientes en grupo CLO y 3/30 en grupo placebo tuvieron una clasificación "excelente" (0 or 1) en la escala quirúrgica (P = 0.02); el% de pacientes con puntuación igual o menor a 2 no está disponible.
Bairy ¹²⁹ 2017	<ul style="list-style-type: none"> - No hay diferencias en las escalas From 15 o From F entre los dos grupos. La calidad del campo quirúrgico se consideró baja en 9/30 pacientes en el grupo CLO en comparación con 11/29 pacientes en el grupo REMI a los 15 min (p = 0.59) y 16/30 pacientes en el grupo CLO en comparación con 10/29; pacientes en el grupo REMI al final de la cirugía (p = 0,19) - La PAM y la FC al minuto 15 después de la incisión fue similar en ambos grupos. - La cantidad total de efedrina administrada a los pacientes fue significativamente mayor en el grupo REMI; El 79.3% de los pacientes con REMI necesita efedrina frente al 46.6% de los pacientes con CLO - El grupo REMI tuvo una probabilidad significativamente mayor de ser dado de alta de la sala de recuperación con oxígeno suplementario para mantener su SpO2 dentro del 3% de sus valores preoperatorios

* Referencia; CLO Clonidina; CONT grupo control ; DEX Dexmedetomidina; PAD: presión arterial diastólica; FC frecuencia cardíaca ; PMA: presión arterial media ; NR No reportado número de pacientes; REMI Remifentanilo; PAS presión arterial sistólica; EVA: escala visual analógica

Tabla 24. Resumen de resultados en ensayos clínicos utilizando *dexmedetomidina*

Autor* y Año	Resultados
Shams ¹⁰⁶ 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Media del rango de las escalas de calidad del campo quirúrgico a 15, 30, 45 y 60 minutos: DEX 2 (1-3) vs CONT 2 (1-3); ns - No hubo diferencias significativas en el sangrado intraoperatorio en ambos Sangrado estimado (mL) DEX 130 .6 vs. CONT 131.4 - No hubo pacientes con sangrado excesivo. - FC mostró un aumento significativo en el grupo de esmolol 5, 10 min después de la interrupción de CONT (esmolol), al final de la cirugía y después de la recuperación en comparación con el grupo DEX. * - A los 5 y 10 minutos después de la interrupción de los agentes hipotensores, al final de la cirugía y después de la recuperación, la PAM fue significativamente menor en el grupo DEX que en el grupo CONT (esmolol). * - Medias de las escalas de sedación a 15 minutos (3.8 vs. 2.3), a 30 minutos (DEX 3.4 vs. CONT 2.3); p<0.01 - Media de escalas de sedación postoperatoria a los 60 minutos DEX 2.2 vs. CONT 2.0; ns
Lee ¹⁰⁵ 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Media de escala de sangrado DEX 2.81 vs. CONT 2.53; ns - Media de sangrado intraoperatorio (mL) DEX 214 vs. CONT 186; ns - No hubo diferencias significativas en la PAM y FC. MAP y HR. Los resultados en datos numéricos no se informaron.
Bayram ¹⁰³ 2014	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con escala de sangrado >2: DEX 3.3% (1/33) vs. CONT 30% (9/30); p=0.002 - Satisfacción del cirujano buena y muy buena DEX 93% (28/30) vs. CONT 53% (16/30); p=0.001 - Los valores medios de presión arterial disminuyeron significativamente en el grupo DEX en comparación con el grupo CONT (sulfato de magnesio), excepto en la etapa inicial, después de la inducción y 5 minutos después de la intubación (p <0,05). * - Los valores medios de FC disminuyeron significativamente en el grupo DEX en comparación con el grupo CONT (sulfato de magnesio) (p <0,05). *

Autor* y Año	Resultados
Das ¹²⁴ 2016	<ul style="list-style-type: none">- El número de pacientes que requirió nitroglicerina fue 9/30 en DEX and 17/30 en ESM.- El número de pacientes que requirió fentanilo fue 17/30 en DEX y 24/30 en ESM.- La duración de la hipotensión controlada y la hemodinámica intraoperatoria fueron similares en ambos grupos.- Las escalas de sangrado fueron menores con DEX que ESM (escala0 DEX= 3 vs ESM= 1; escala 1 DEX= 13 vs ESM= 8; escala 2 DEX=10 vs ESM=12; escala 3 DEX= 3 vs ESM=6; escala 4 DEX= 2vs ESM=3; escala 5 DEX=0 vs ESM=0)- La escala de satisfacción del cirujano fue más alta en DEX.- El alta de la PACU y el hospital fueron significativamente más temprano en el grupo DEX en 11 minutos (mean 260+/- 15 in DEX vs 271+/-17 in ESM).
Bajwa ¹²⁶ 2016	<ul style="list-style-type: none">- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la escala de Fromme entre los tres grupos- La media total de dosis de fentanilo en $\mu\text{g}/\text{kg}$ utilizada fue significativamente más baja en grupo DEX comparado con los dos grupos NIT and ESM (1.2 ± 0.75 vs. 3.6 ± 1.3 y 2.9 ± 1.1 respectivamente)- La FC promedio fue significativamente menor en el grupo DEX en comparación con los grupos NIT y ESM en todos los momentos de las mediciones ($P < 0.05$); la PAM deseada se logró con todos los tratamientos, pero antes con DEX.- El tiempo de recuperación fue más largo con DEX que con NIT and ESM.- El tiempo para solicitar analgesia se duplicó con DEX en comparación con NIT y ESM
Karabayirli ¹²⁷ 2017	<ul style="list-style-type: none">- No hubo diferencias significativas entre los grupos según la cantidad de sangrado durante la cirugía, la evaluación de la condición del campo quirúrgico, el consumo de sevoflurano, las puntuaciones de la EAV posoperatoria, las tasas de náuseas y vómitos, los escalofríos, las demandas de medicación analgésica adicional- El tiempo para alcanzar la escala de recuperación de Aldrete 9-10 y la escala de sedación en la primera hora postoperatoria fueron significativamente mayores en el grupo DEX ($P = 0.001$).

^a Referencia; CONT Control; DEX: dexmedetomidina; PAD: presión arterial diastólica; FOBS: final opinion on bleeding score; FC frecuencia cardiaca ; PAM: presión arterial media; ns: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; EVA: escala visual analgésica; *Resultados numéricos no reportados

En 8 ensayos, el uso de los α_2 adrenérgicos se asoció con una reducción significativa del sangrado intraoperatorio o una mejor calidad del campo quirúrgico que con la utilización de los tratamientos control^{43,103,120,121,122,124,125,128}; tres de estos ensayos fueron clonidina versus placebo^{120,121,128}. En ensayos controlados activos, la clonidina fue mejor que tratamientos de control (midazolam y remifentanilo) en 2 ensayos^{43,122}, y dexmedetomidina fue mejor que los tratamientos de control (sulfato de magnesio y esmolol) también en 2 ensayos^{103,124} pero no mostró superioridad al esmolol, remifentanilo o nitroglicerina en 4 ensayos^{105,106,126,127}.

El único ensayo que comparó clonidina versus dexmedetomidina mostró diferencias significativas en los resultados del sangrado quirúrgico a favor de la dexmedetomidina¹²⁵.

En las tablas siguientes, números 25 y 26, se resumen los resultados descritos en cuanto la duración de la cirugía y de la anestesia.

Tabla 25.- Duración de la cirugía y de la anestesia en ensayos clínicos con clonidina

Estudio* Año	Fármaco	Duración media (DS) de la cirugía	Duración media (DS) de la anestesia
Jabalameji ¹²⁰ 2005	Clonidina Placebo	55 (17) 61 (23) p = NS	No reportado
Mohseni ¹²¹ 2011	Clonidina Placebo	104 (29) 96 (23) p = NS	No reportado
Wawrzyniak ¹²² 2013	Clonidina Midazolam	80.5 (10.5) 96.6 (15.7) p < 0.0001	No reportado
Cardesín ⁴³ 2015	Clonidina Remifentanilo	109.4 (51.7) 93.3 (40.5) p = NS	143.6 (41.7) 127.7 (40) p = NS
Das ¹²⁵ 2016	Clonidina DEX	101.8 (14.2) 100.3 (13.5) p = NS	122.5 (18.1) 118.3 (15.2) p = NS
Jiwanmall ¹²⁸ 2017	Clonidina Placebo	No reportado	No reportado
Bairy ¹²⁹ 2017	Clonidina Remifentanilo	53 57	No reportado p = NS

*Referencia; DEX: dexmedetomidina; SD: desviación estándar; NS No significativo

Tabla 26.- Duración de la cirugía y de la anestesia en ensayos clínicos utilizando dexmedetomidina

Estudio* Año	Fármaco	Duración media (DS) de la cirugía	Duración media (DS) de la anestesia
Shams ¹⁰⁶ 2013	DEX	88.1 (19.3)	No reportado
	Esmolol	90.0 (13.6) p = NS	
Lee ¹⁰⁵ 2013	DEX	61.9 (26.6)	78.8 (25.1)
	Remifentanilo	65.1 (23.1) p = NS	82.5 (24.4) p = NS
Bayram ¹⁰³ 2014	DEX	55.9 (18.3)	67.4 (20.5)
	Sulfato de magnesio	61.5 (17.3) p = NS	72.0 (17.3) p = NS
Das ¹²⁴ 2016	DEX	93.9 (10.32)	114.43 (13.54)
	Esmolol	95.27 (11.23) p = NS	117.29 (11.29) p = NS
Bajwa ¹²⁶ 2016	DEX	133 (32)	146 (32)
	Esmolol	148 (29)	138 (38)
	Nitroglicerina	141 (37) p = NS	152 (29) p = NS
Karabayirli ¹²⁷ 2017	DEX	98	113
	Remifentanilo	105 p = NS	120 p = NS

^a Referencia; SD: desviación estándar ; DEX: Dexmedetomidina; NS No significativo

La duración de la cirugía se evaluó en 12 ECA^{43,103,105,106,120,121, 122,124,125,126,127,129} siendo el rango del tiempo quirúrgico medio informado en los ECA de 53 a 109,4 minutos para la clonidina^{43,129} y de 55,9 a 148 minutos para la dexmedetomidina^{103,126}. Solo un ensayo clínico informó de una reducción estadísticamente significativa del tiempo de cirugía media en 16 minutos para la clonidina versus midazolam (80.5 (10.5) vs 96.6 (15.7) minutos respectivamente, $p < 0.0001$)¹²². Ocho ECA evaluaron la duración de la anestesia y ninguno de ellos informó diferencias significativas entre α_2 agonistas y grupos de control^{43,103, 105,124-128}. Se consideró la notificación de efectos adversos en nueve ECA^{103,105,106,124,125,126,127,128,129}.

En las tablas 27 y 28, que se muestran a continuación, pueden observarse los efectos adversos descritos en los estudios utilizando clonidina y dexmedetomidina.

Tabla 27.- Efectos adversos en estudios utilizando *clonidina*

Estudio* Año	Fármaco	Número de pacientes	Efectos adversos (n)
Jabalameili ¹²⁰ 2005	Clonidina Placebo	52 61	No reportados
Mohseni ¹²¹ 2011	Clonidina Placebo	42 42	No reportados
Wawrzyniak ¹²² 2013	Clonidina Midazolam	22 22	No reportados
Cardesín ⁴³ 2015	Clonidina Remifentanil	22 25	No reportados
Das ¹²⁵ 2016	Clonidina Dexmedetomid.	33 33	Bradicardia (FR <60 bpm) fue más frecuente con clonidina p <0.033 ; Hipotensión (PAS <100 mm Hg and <90 mm Hg requiriendo mefentermina) fue más frecuente con clonidina p <0.02 No hubo diferencias en náuseas, vómitos, temblores o bradicardia (FR <60 bpm, atropina requerida)
Jiwanmall ¹²⁸ 2017	Clonidina Placebo	30 30	Prolongación de la duración de la sedación (2), hipotensión que preciso tratamiento (10), bradicardia (1). Prolongación de la duración de la sedación (3), hipotensión que preciso tratamiento (9), bradicardia (0). Todos los efectos adversos no fueron significación estadística
Bairy ¹²⁹ 2017	Clonidina Remifentanilo	30 29	Hipotensión (PMA de 60 mmHg) requiriendo tratamiento (1) Taquicardia sinusal (HR 120/140/min) (1) Ningún paciente sufrió náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión u otros efectos indeseables.

^a Referencia; HR: Frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica

Tabla 28.- Efectos adversos en estudios utilizando dexmedetomidina

Estudio* Año	Fármaco	Número de pacientes	Efectos adversos (n)
Shams ¹⁰⁶ 2013	Dexmedetomidina	20	No reportados clases de efectos adversos. No se observaron efectos adversos mayores en ningún grupo
	Esmolol	20	
Lee ¹⁰⁵ 2013	Dexmedetomidina	34	No se observaron efectos adversos mayores en ningún grupo. Bradicardia tratada con atropina (8), hipotensión tratada con efedrina (11) Bradicardia tratada con atropina (14), hipotensión tratada con efedrina (21)
	Remifentanilo	34	
Bayram ¹⁰³ 2014	Dexmedetomidina	30	Bradicardia (4), hipotensión (4), vomitos (1), temblor (1) Bradicardia (1), hipotensión (2), vomitos (4), temblor (3)
	Magnesium sulphate	30	
Das ¹²⁴ 2016	Dexmedetomidina	30	Nauseas (3), vomitos (1), temblores (4), bradicardia (FC <60 bpm) (7), bradicardia (FC <60 bpm, requiriendo atropina) (2), hipotensión (PAS <100 mm Hg) (6), hipotensión (PAS <90 mm Hg, requiriendo mefentermina) (2). Nauseas (6), vomitos (3), temblores (5), bradicardia (FC <60 bpm) (5), bradicardia (FC <60 bpm, requiriendo atropina) (1), hipotensión (PAS <100 mm Hg) (8), hipotensión (PAS <90 mm Hg, requiriendo mefentermina) (3).
	Esmolol	30	
Bajwa ¹²⁶ 2016	Dexmedetomidina	50	Náuseas y vómitos 3 (6%), temblores 2 (4%), sequedad de boca 13 (26%) Náuseas y vómitos 8 (16%), temblores 4 (8%), sequedad de boca 3 (6%) Náuseas y vómitos 7 (14%), temblores 9 (18%), sequedad de boca 4 (8%)
	Esmolol	50	
	Nitroglicerina	50	
Karabayirli ¹²⁷ 2017	Dexmedetomidina	23	No diferencias en náuseas, vómitos o temblores. No diferencias significativas en sedación
	Remifentanil	24	

^a Referencia; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica

De los 7 ECA que evaluaron la clonidina, tres informaron sobre efectos adversos, principalmente bradicardia, hipotensión y sedación prolongada.

En el único estudio donde se comparaba la clonidina y la dexmedetomidina, la aparición de bradicardia e hipotensión fueron más frecuentemente descritos cuando el

fármaco utilizado fue la clonidina¹²⁵. En los estudios que evaluaron la dexmedetomidina no existen diferencias en la aparición de efectos adversos respecto al fármaco control. Cada estudio señala unos determinados efectos adversos tal como están señalados en la tabla 28, entre los que encontramos la bradicardia, la hipotensión, los vómitos, el temblor, la necesidad de administrar fármacos para controlar tanto la hipotensión como la bradicardia y únicamente un estudio¹²⁶ considera la sequedad de boca como un efecto adverso.

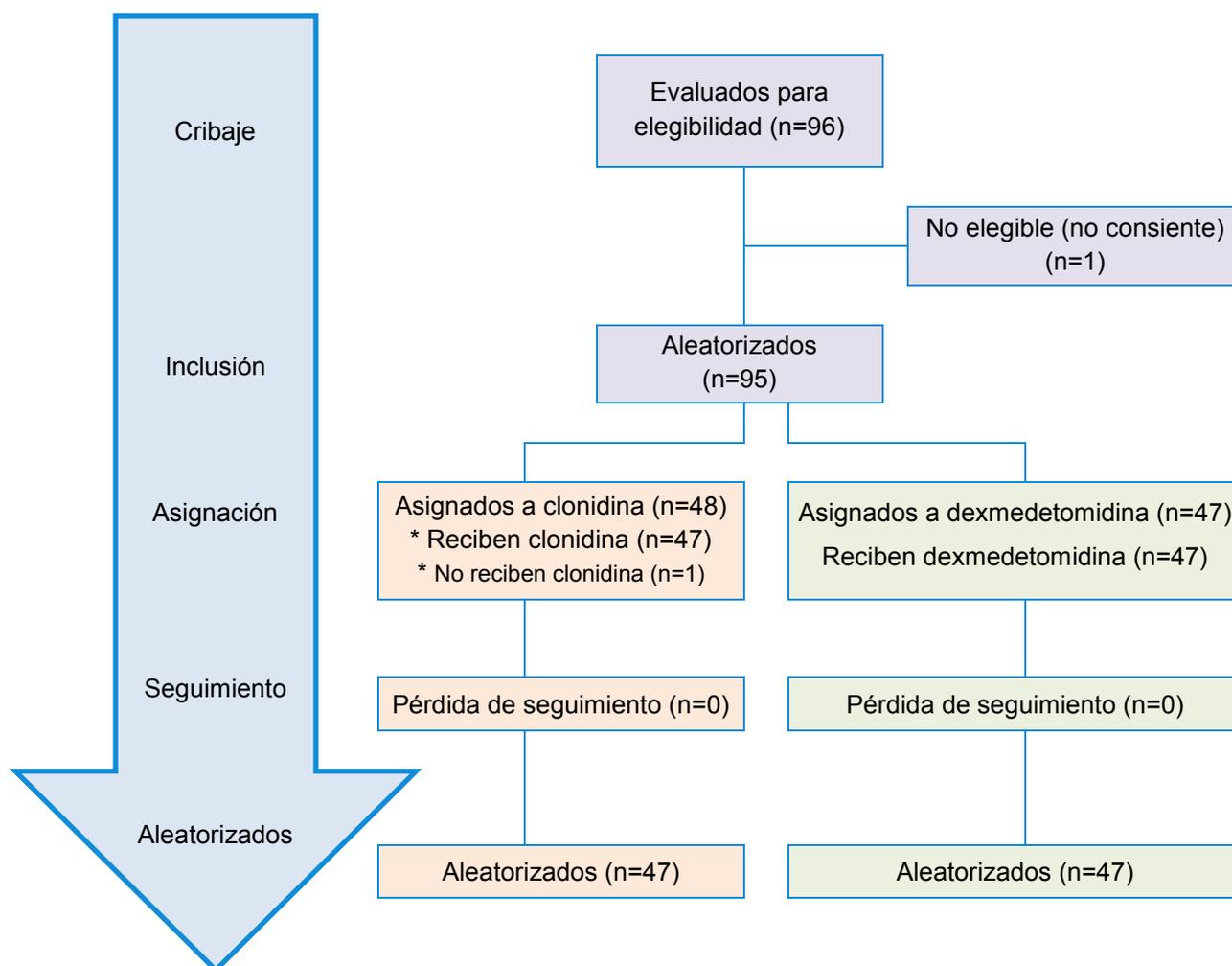
5.3. Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la cirugía endoscópica nasosinusal

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina, entre noviembre de 2015 y julio de 2017.

5.3.1. Descripción basal de la población

En el estudio se incluyeron todos los pacientes sometidos a CENS electiva por rinosinusitis crónica con o sin pólipos de manera consecutiva en nuestro servicio entre noviembre del 2015 y junio del 2017, siendo evaluados para elegibilidad 96.

Figura 3.- Diagrama Consort



De los 96 casos, uno de los pacientes no consintió participar en el estudio y otro de los pacientes, que inicialmente había sido asignado a uno de los fármacos, finalmente no lo recibió por no cumplir los criterios de inclusión en el momento de la cirugía.

Los 94 pacientes restantes se asignaron al azar y no se perdió ninguno durante el seguimiento.

En la tabla 29 se resumen las principales características de la población estudiada, que describimos a continuación:

- Existe un mayor número de pacientes de sexo masculino en nuestra serie (71,3%), con un 66% en el grupo clonidina y 76% en el grupo dexmedetomidina.
- La edad media de los pacientes es de 47,81 años (DS 10,70) siendo de 47,6 (DS 11) años en el grupo clonidina y 48 (DS 10,51) en el grupo dexmedetomidina.
- La media del índice de masa corporal es de 27,08 (DS 6,2), con un 26,86 (DS 6,2) en el grupo clonidina y un 27,30 (DS 6,3) en el grupo dexmedetomidina.
- El 18,1% de los casos tenían antecedentes de padecer asma, siendo el 19,1% del grupo clonidina y el 17% del grupo dexmedetomidina y el 3,2% de la serie eran triadas ASA, un paciente en el grupo clonidina y dos en el grupo dexmedetomidina.
- No encontramos diferencias significativas en las características basales entre los grupos y en particular en lo que respecta al grado de severidad radiológica de la rinosinusitis crónica, basándonos en la escala de Lund-Mackay ⁴⁴ (siendo esta el método más ampliamente utilizado para determinar la severidad radiológica de una rinosinusitis crónica en la que cada grupo de senos paranasales es clasificado en 0 si presenta ausencia de opacidad, en 1 si presentan opacidad parcial y en 2 cuando presentan opacidad total, dando como resultado la suma de estos números un valor que varía entre 0 y 24. En nuestra serie las puntuaciones medias de esta escala son de un 13,00 (SD 7,80) para la clonidina y un 13,47 (SD 6,82) para la dexmedetomidina.
- La patología más frecuente para la indicación y realización de la cirugía endoscópica fue la rinosinusitis crónica (RSC) con poliposis nasosinusal, siendo intervenidos 33 pacientes en el grupo clonidina y 33 pacientes en el grupo dexmedetomidina, frente a 14 en cada grupo diagnosticados de rinosinusitis crónica sin poliposis.
- Dentro del grupo de RSC con poliposis nasal, 26 casos del grupo clonidina correspondían a poliposis clasificadas como grado III-IV y 24 en el grupo dexmedetomidina.

Tabla 29.- Resultados basales de los pacientes

VARIABLE ANALIZADA	Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	TOTAL N = 94
Sexo masculino (%)	31 (66,0%)	36 (76,6%)	67 (71,3%)
Edad media (+/- SD)	47,60 (11,0)	48,02 (10,51)	47,81 (10,70)
IMC media (+/- SD)	26,86 (6,2)	27,30 (6,3)	27,08 (6,2)
Asma (%)	9 (19,1%)	8 (17,0%)	17 (18,1%)
Triada Samter (%)	1 (2,1%)	2 (4,3%)	3 (3,2%)
ASA (%)			
1	15 (31,9%)	11 (23,4%)	26 (27,7%)
2	30 (63,8%)	35 (74,5%)	65 (69,1%)
3	2 (4,3%)	1 (2,1%)	3 (3,2%)
Indicación quirúrgica:			
RSCsin PN	14 (29,8%)	14 (29,8%)	28 (29,8%)
RSC con PN	33 (70,2%)	33 (70,02%)	66 (70,2%)
Grado I	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (2,1%)
Grado II	6 (12,8%)	8 (17%)	14 (14,9%)
Grado III	7 (14,9%)	8 (17%)	15 (16,0%)
Grado IV	19 (40,4%)	16 (34%)	35 (37,2%)
Escala Lund-Mackay media (+/-SD)	13,00 (7,80)	13,47 (6,82)	13,21 (7,29)
TIPO DE CENS			
Etmoidectomía anterior con meatotomía media	42 (89,4%)	45 (95,7)	87 (92,6%)
Etmoidectomía posterior +/- esfenoidotomía	31(66%)	37 (78,7%)	68 (72,3%)
SEPTOPLASTIA	23 (48,9%)	20 (42.6%)	43 (45,7%)
Cirugía unilateral	12 (25,5%)	8 (17,0%)	20 (21,3%)
Cirugía bilateral	35 (74,5%)	39 (83,0%)	74 (78,7%)
Cirugía primaria	41	40	81
Reintervención	6	7	13
Centro:			
Clínica del Valles	12	11	23
Hospital Parc Taulí	35	36	71

- En el 66% (n=31) de los casos del grupo clonidina y en el 78,7 % (n=37) de los casos del grupo dexmedetomidina, se tuvo que realizar, además de una etmoidectomía anterior, una etmoidectomía posterior y una esfenoidotomía.

- Se realizaron 74 cirugías bilaterales (35 en el grupo clonidina y 39 en el grupo dexmedetomidina). En 43 casos se realizó una septoplastia, además de la cirugía nasosinusal y 13 cirugías fueron reintervenciones (6 en el grupo clonidina y 7 en el grupo dexmedetomidina).

Tres cirujanos ORL y 6 anestesiólogos realizaron los procedimientos quirúrgicos y anestésicos de los pacientes del estudio en dos centros diferentes. Los tres cirujanos practicaron todas las intervenciones en ambos centros, en tanto que dos anestesiólogos participaron en la Clínica del Valles y los cuatro restantes en el Parc Taulí.

Las evaluaciones de los videos quirúrgicos se realizaron también por los mismos tres cirujanos investigadores del estudio, valorando cada uno de ellos las cirugías en las que no había participado en su realización, ni tampoco había estado presente en quirófano durante la misma.

5.3.2. Descripción de los tratamientos

Se asignaron en la aleatorización 48 pacientes a la clonidina y 47 pacientes a la dexmedetomidina. Un paciente del grupo clonidina, finalmente no recibió el tratamiento asignado, al no cumplir los criterios de inclusión que requería el estudio en el momento de realizar la cirugía.

5.3.3. Resultados de la evaluación del sangrado

Las tablas siguientes, de la tabla 30 a la tabla 33, recogen todos los valores medios de los resultados de las variables que miden el sangrado del estudio realizado, y que describimos a continuación.

En el análisis de la variable principal del estudio (tabla 30), la proporción de pacientes que tenía un valor promedio de la escala de Boezaart >2 (sangrado intenso) por el **evaluador externo** que valoró el sangrado del campo quirúrgico mediante la evaluación de los videos de las grabaciones de las cirugías realizadas (un 42,6 %

(n=20/47) del grupo clonidina y un 42,6 % (n=20/47) del grupo dexmedetomidina), no se observan diferencias significativas entre los tratamientos.

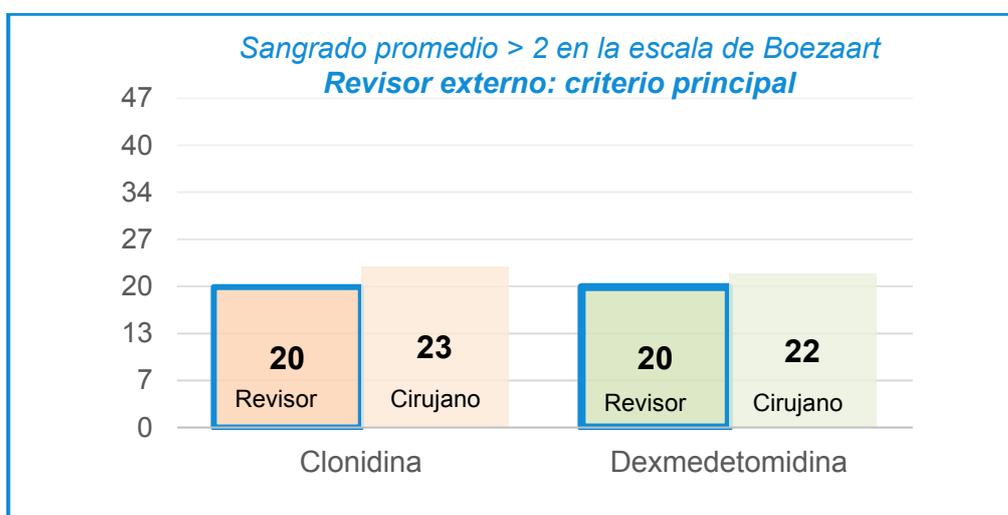
Tampoco se observan diferencias significativas en la proporción de pacientes con valor promedio de la escala de Boezaart >2 en la evaluación que realiza el **cirujano** que está interviniendo al paciente, siendo de un (48,9% (n=23) en el grupo clonidina y de un 46,8% (n=22) en el grupo dexmedetomidina).

Tabla 30.- Sangrados durante la cirugía.

Valor medio intenso (>2) en la Escala de Boezaart	Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	Total N = 94	Valor de p
Revisor Externo (variable principal)	20 (42,6%)	20 (42,6%)	40 (42,6%)	NS
Cirujano	23 (48,9%)	22 (46,8%)	45 (47,9%)	NS

En la gráfica 1 se muestran los resultados obtenidos y expuestos anteriormente, en los que la proporción de pacientes con valor promedio en la escala de Boezaart >2 es mayor cuando evalúa el cirujano que cuando quien lo hace es el evaluador externo.

Gráfica 1.- Número de pacientes con sangrado promedio >2 en la escala de Boezaart



El cálculo de la pérdida de volumen de sangre (medido en mL) según la fórmula de corrección de Hemoglobina en líquido aspirado ($H_{ba} \text{ (g/dL)} \times V \text{ (mL)} / H_{bm} \text{ (g/dL)}$) es menor en el grupo dexmedetomidina (135,98 mL DS 138,74) que en el grupo clonidina (216,70 mL DS 266,05), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,06$). Los volúmenes en el líquido aspirado (mL) son menores en el grupo dexmedetomidina (clonidina 468 mL -SD 416,61-; dexmedetomidina, 363,4 mL -SD 312,38) sin que existan tampoco diferencias significativas ($p =0,168$).

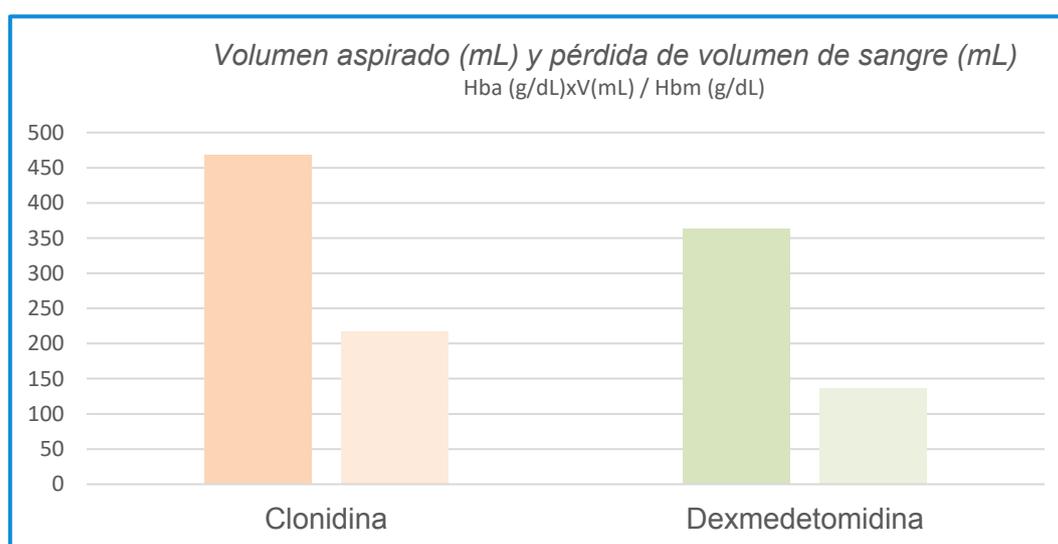
A continuación, en la tabla 31, se resumen los valores obtenidos para el volumen aspirado y la pérdida de volumen en sangre. En la gráfica 2 se muestran gráficamente los resultados obtenidos.

Tabla 31.- Valores de sangrado. Volumen aspirado y pérdida de volumen en sangre

Volumen aspirado y pérdida de volumen en sangre	Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	Total N = 94	Valor de p
Volumen aspirado (Media \pm SD)	468,93 (416,61)	363,404 (312,38)	416,17 (370,04)	NS (0,168)
Pérdida de volumen de sangre (mL)* (Media \pm SD)	216,70 (266,05)	135,98 (138,74)	177,26 (216,19)	NS (0,06)

* $H_{ba} \text{ (g/dL)} \times V \text{ (mL)} / H_{bm} \text{ (g/dL)}$

Gráfica 2. Volumen aspirado y pérdida de volumen de sangre



El análisis de los valores de la media de sangrado en momentos diferentes (al iniciar la cirugía, a los 60', a los 120' y a los 180') llevada a cabo con la escala de Boezaart (0-5) recogida por el **cirujano** que está interviniendo al paciente no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las determinaciones, tal como se recoge en la tabla 32 (sangrados de Boezaart durante la cirugía).

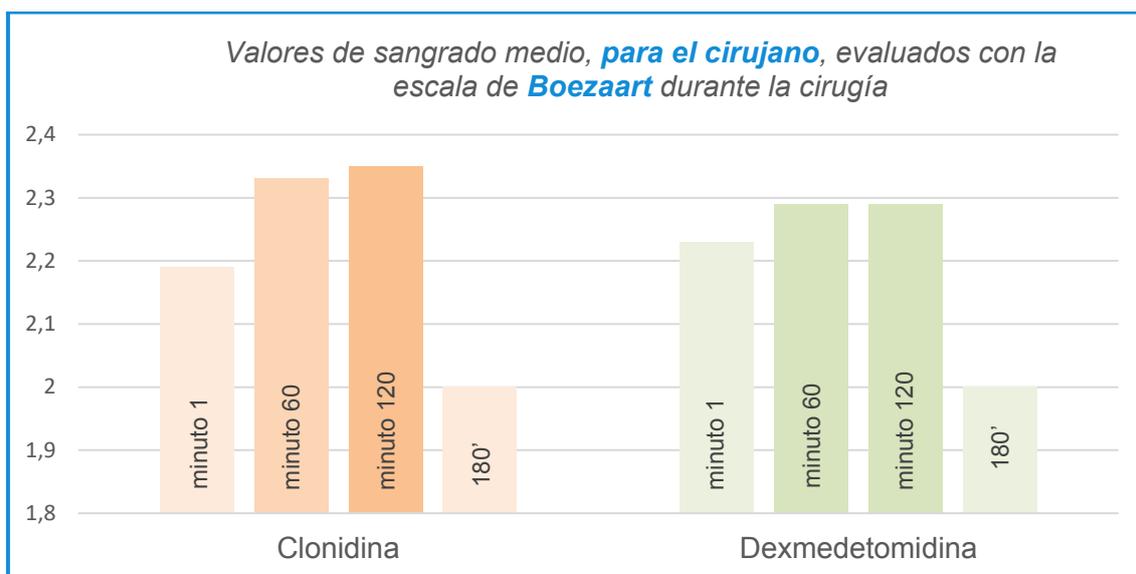
El análisis de los valores de la media de sangrado en momentos diferentes (al iniciar la cirugía, a los 60', a los 120' y a los 180') llevada a cabo con la escala de Boezaart (0-5) evaluados por el **evaluador externo** tampoco muestra diferencias significativas entre ambos grupos en todas las determinaciones (tabla 32).

Tabla 32.- Valores de sangrado de Boezaart durante la cirugía en intervalos de 60 minutos. Valor medio y desviación estándar

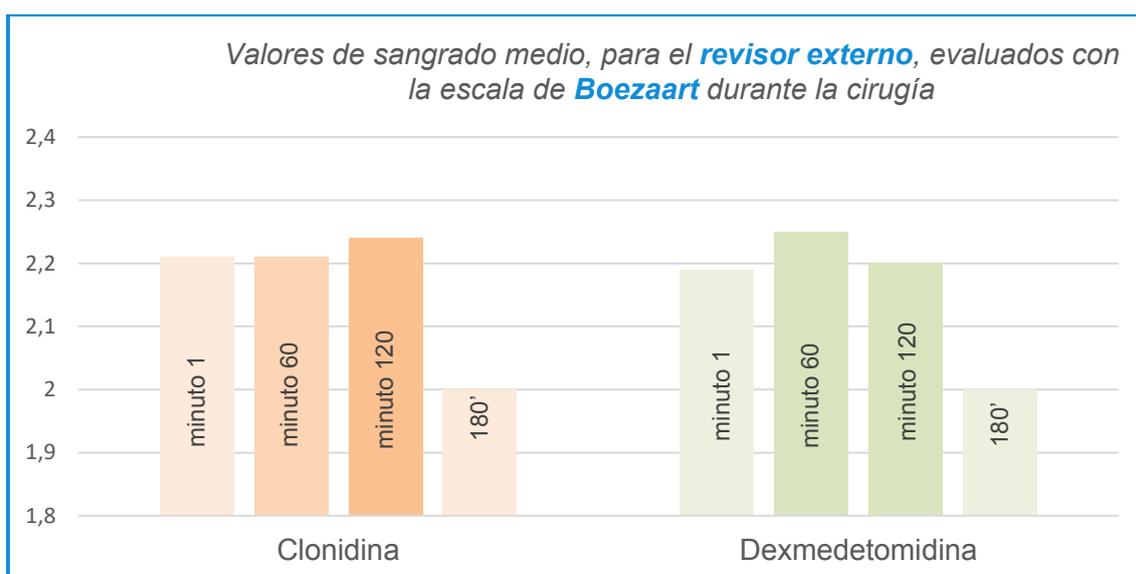
Valor medio intenso (>2) en la Escala de Boezaart		Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	Total N = 94	Valor de p
1 min	Revisor Externo	2,21 (0,59) (n = 47)	2,19 (0,65) (n = 47)	2,20 (0,62)	NS
	Cirujano	2,19 (0,61) (n = 47)	2,23 (0,63) (n = 47)	2,21 (0,62)	NS
60 min	Revisor Externo	2,21 (0,71) (n = 43)	2,25 (0,54) (n = 40)	2,23 (0,63)	NS
	Cirujano	2,33 (0,81) (n = 43)	2,29 (0,51) (n = 41)	2,31 (0,68)	NS
120 min	Revisor Externo	2,24 (0,44) (n = 20)	2,20 (0,52) (n = 21)	2,22 (0,48)	NS
	Cirujano	2,35 (0,59) (n = 20)	2,29 (0,46) (n = 21)	2,32 (0,52)	NS
180 min	Revisor Externo	2,00 (0,00) (n = 2)	2,00 (-) (n = 1)	2,00 (0,00)	NS
	Cirujano	2,00 (0,00) (n = 2)	2,00 (-) (n = 1)	2,00 (0,00)	NS

Los gráficos siguientes muestran los resultados de sangrado medio obtenidos, con escala de Boezaart, en diferentes momentos de la cirugía (gráficas 3 y 4).

Gráfica 3. Valores de sangrado medio para el cirujano evaluados con escala de Boezaart

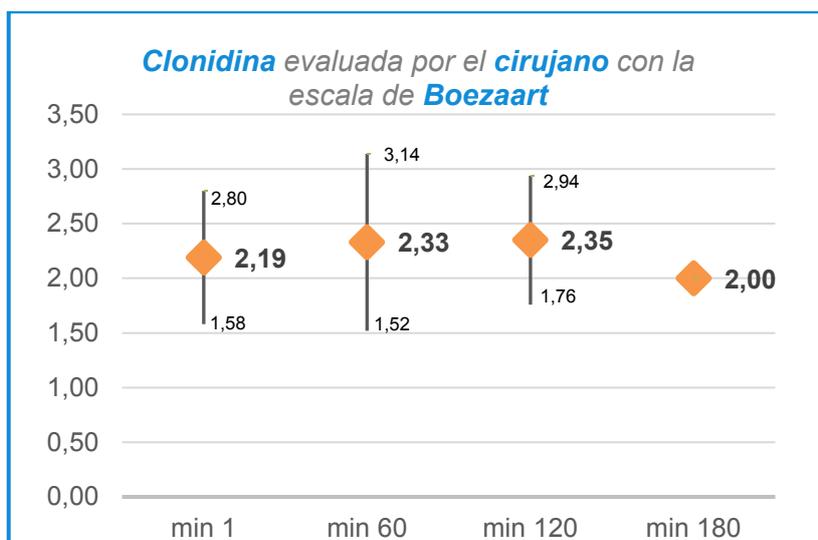


Gráfica 4. Valores de sangrado medio para el revisor evaluados con escala de Boezaart

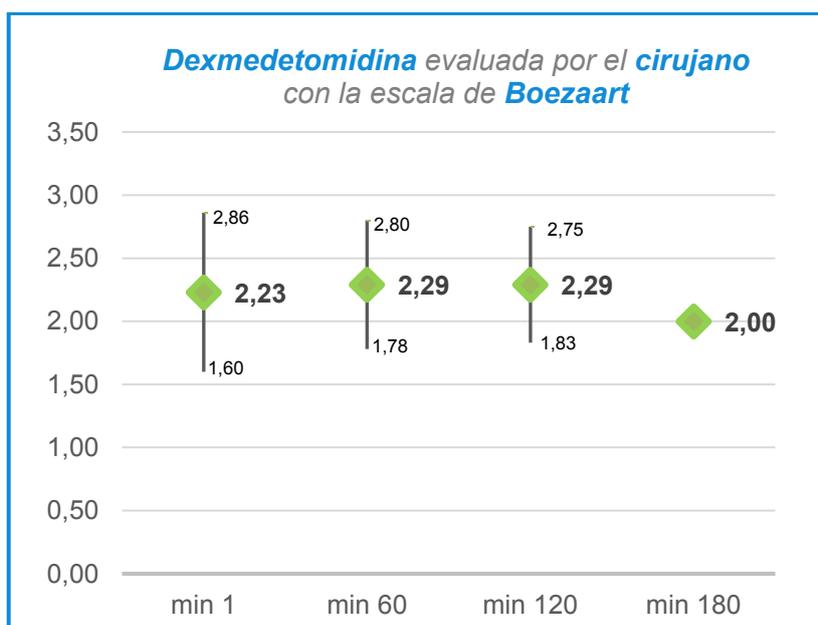


En las gráficas 5 y 6 podemos ver representados los resultados descritos en las tablas, referentes a la puntuación media de sangrado y sus grados de dispersión. Para la mejor visualización de las gráficas se ha acertado la línea de abscisas, que no llega en ninguno de los gráficos a la puntuación 5.

Gráfica 5.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para el grupo clonidina



Gráfica 6.- Valor medio y grado de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para el grupo dexmedetomidina

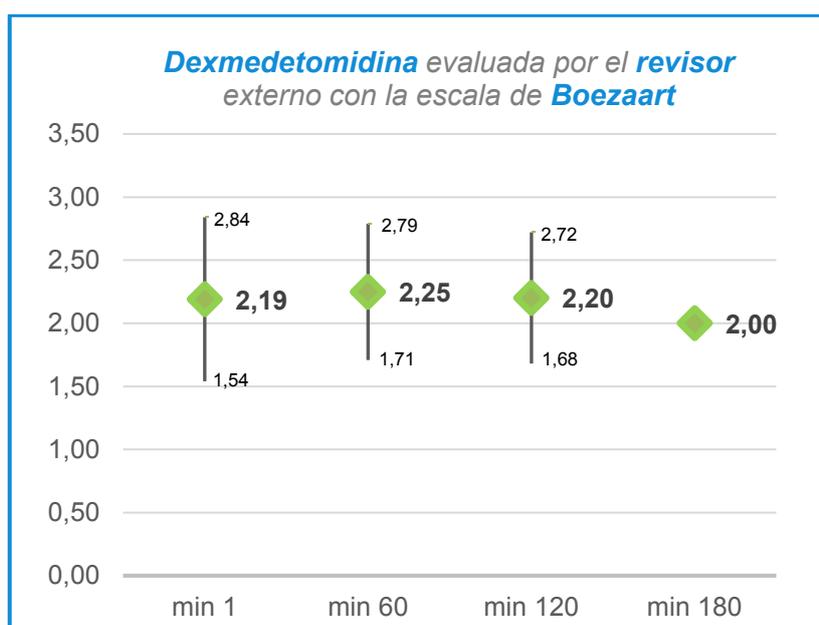


En las gráficas 7 y 8 podemos ver representados los resultados descritos en las tablas, referentes a la puntuación media de sangrado y sus grados de dispersión para el revisor externo con escala de Boezaart. Para la mejor visualización de las gráficas se ha acortado la línea de abscisas, que no llega en ningún gráfico a la puntuación 5.

Gráfica 7.- Valores medios y grados de dispersión mediante la escala de Boezaart a diferentes tiempos, evaluada por el evaluador externo, para el grupo clonidina



Gráfica 8.- Valores medios de sangrado y grados de dispersión, con escala de Boezaart a diferentes tiempos, por el evaluador externo, del grupo dexmedetomidina



En el análisis de los valores de la media de sangrado en momentos diferentes (inicio, 60', 120', 180') llevada a cabo con la escala visual analógica (EVA: escala de 10 cm, puntuada de 0 a 10, siendo el 0 buena visión y el 10 ausencia de visión operatoria) recogida por el **cirujano**, no existen diferencias significativas entre ambos grupos en todas las determinaciones, con unos valores mínimos de 2,30 en el grupo clonidina y de 2,0 en el grupo dexmedetomidina y máximos de 3,28 en el grupo clonidina y de 2,77 en el grupo dexmedetomidina.

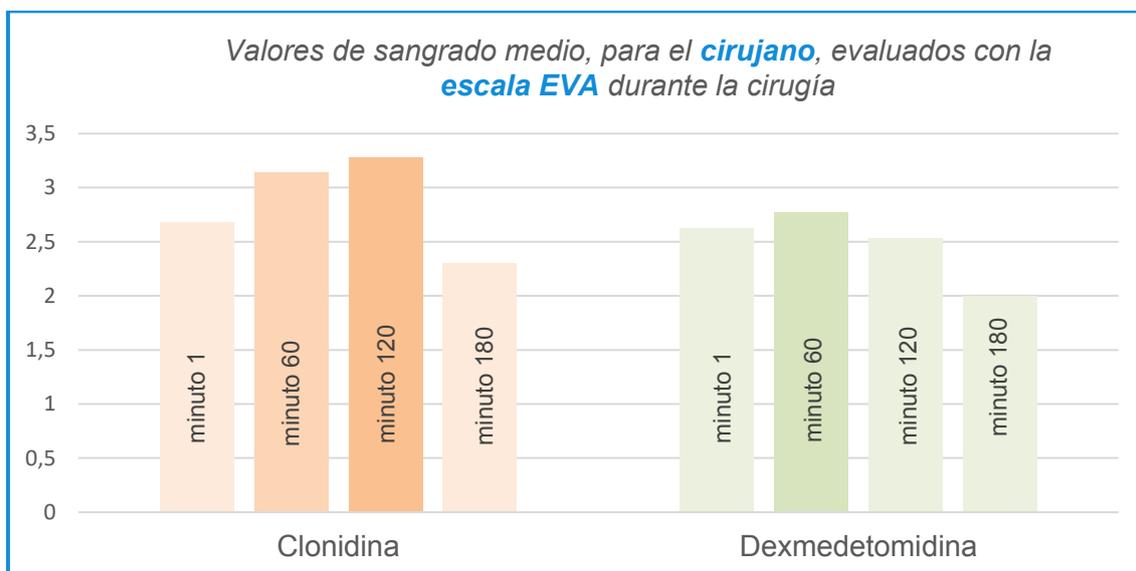
Del mismo modo, el análisis de los valores de la media de sangrado en momentos diferentes de la cirugía, llevada a cabo con la EVA (0-10) evaluados por el **evaluador externo** tampoco aparecen diferencias significativas entre ambos grupos en todas las determinaciones.

Tabla 33.- Valores medios de sangrado, con escala EVA, durante la cirugía en intervalos sucesivos cada 60 minutos. Valor medio y desviación estándar

Valor medio de sangrado en la escala EVA		Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	Total N = 94	Valor de p
1 min	Revisor Externo	2,69 (1,42) (n = 47)	2,43 (1,19) (n = 47)	2,56 (1,31)	NS
	Cirujano	2,68 (1,29) (n = 47)	2,62 (1,24) (n = 47)	2,65 (1,26)	NS
60 min	Revisor Externo	2,80 (1,57) (n = 43)	2,67 (1,31) (n = 40)	2,74 (1,45)	NS
	Cirujano	3,14 (1,84) (n = 43)	2,77 (1,57) (n = 41)	2,96 (1,71)	NS
120 min	Revisor Externo	2,89 (1,23) (n = 21)	2,58 (1,40) (n = 20)	2,74 (1,31)	NS
	Cirujano	3,28 (1,32) (n = 20)	2,53 (1,45) (n = 21)	2,9,0 (1,46)	NS
180 min	Revisor Externo	2,30 (0,56) (n = 2)	1,5,0 (-) (n = 1)	2,03 (6,11)	NS
	Cirujano	2,30 (0,14) (n = 2)	2,0 (-) (n = 1)	2,20 (2,00)	NS

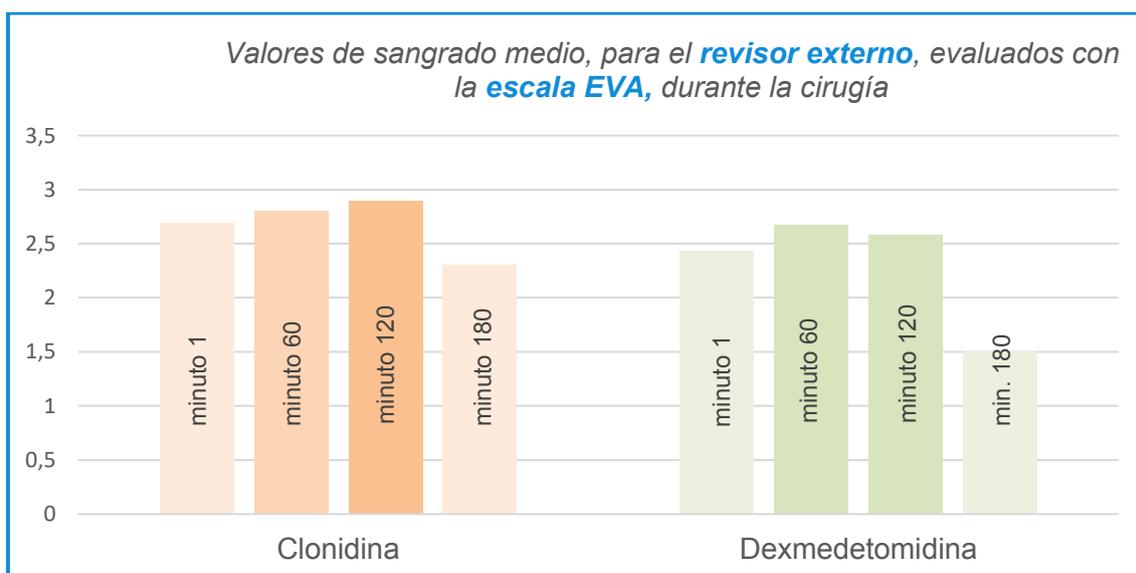
Las gráficas siguientes muestran los resultados de sangrado medio obtenidos, con escala EVA, para diferentes momentos de la cirugía (gráficos 9 y 10).

Gráfica 9. Valores de sangrado medio para el cirujano evaluados con escala EVA



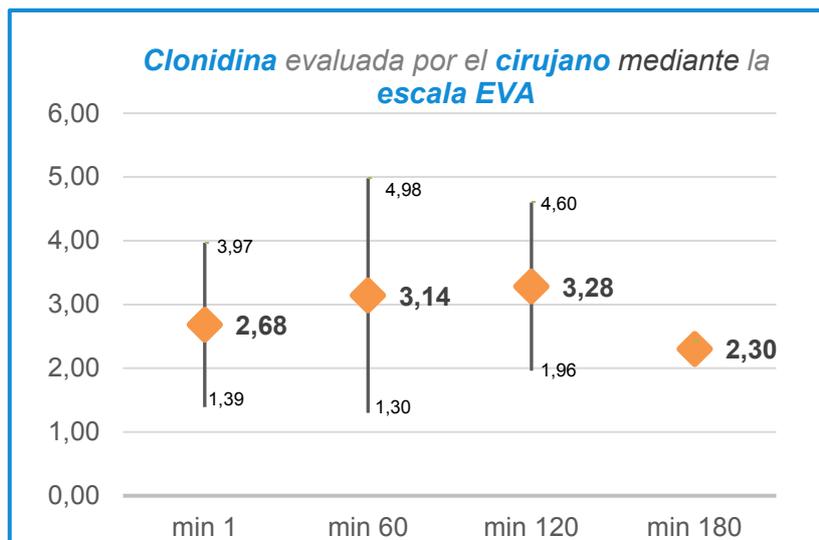
Las diferencias no son estadísticamente significativas, aunque se aprecia gráficamente una tendencia hacia el menor sangrado con la dexmedetomidina frente a la clonidina.

Gráfica 10. Valores de sangrado medio para el revisor evaluados con escala EVA

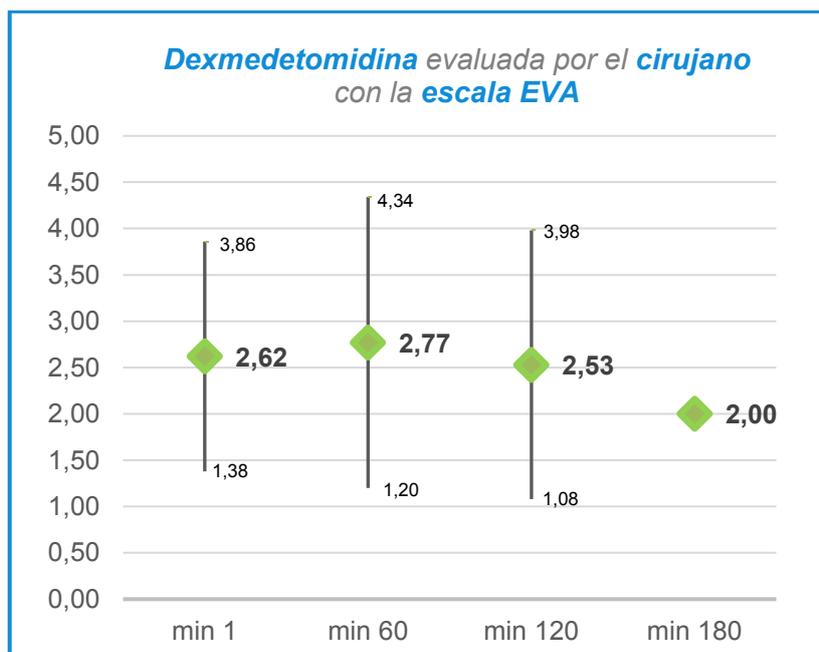


En las gráficas 11 y 12 podemos ver representados los resultados descritos en las tablas, referentes a la puntuación media de sangrado y sus grados de dispersión, evaluados por el cirujano con escala EVA.

Gráfica 11.- Valores medios de sangrado y grados de dispersión de la escala EVA a diferentes tiempos evaluada por el cirujano del grupo clonidina

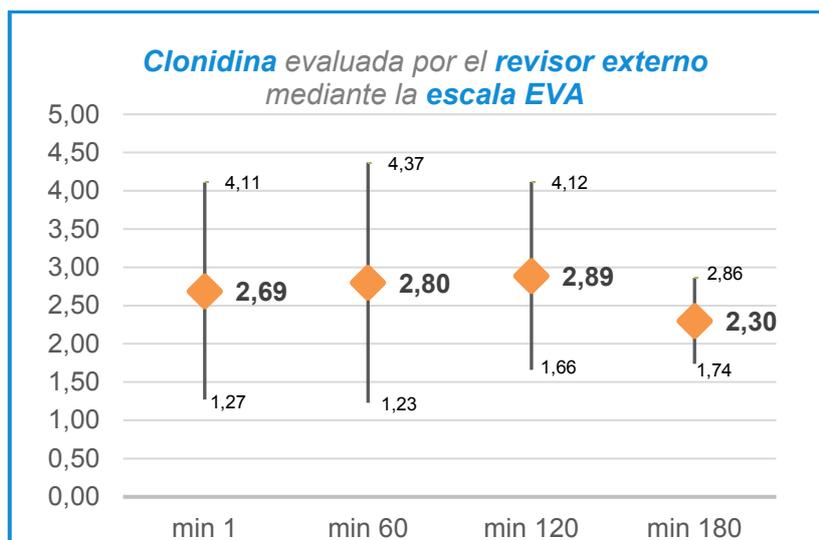


Gráfica 12.- Valores medios de sangrado y grados de dispersión de la escala EVA a diferentes tiempos, evaluada por el cirujano, para el grupo dexmedetomidina

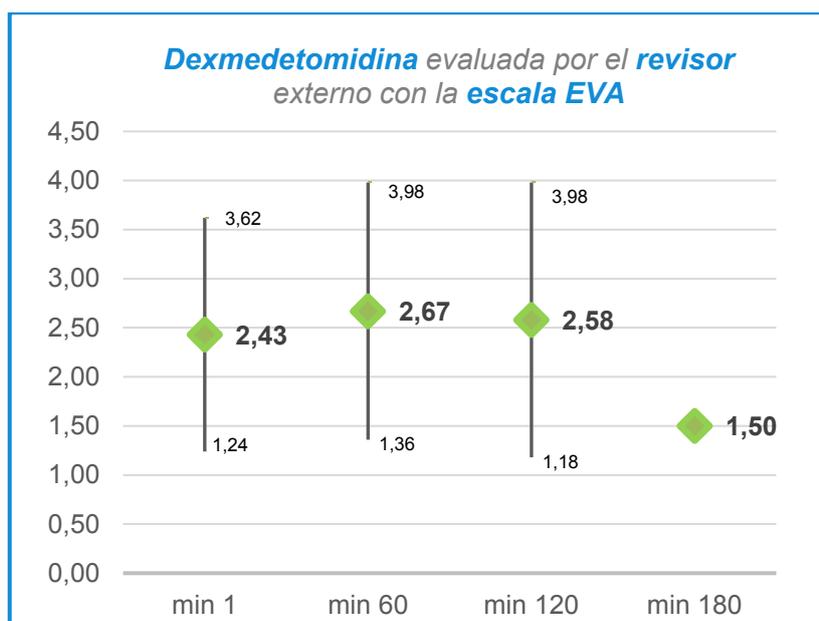


En las gráficas 13 y 14 podemos ver representados los resultados descritos en las tablas, referentes a la puntuación media de sangrado y sus grados de dispersión para el revisor externo con escala EVA.

Gráfica 13.- Valores medios de sangrado y grados de dispersión, con escala EVA a diferentes tiempos evaluada por el evaluador externo, grupo clonidina.



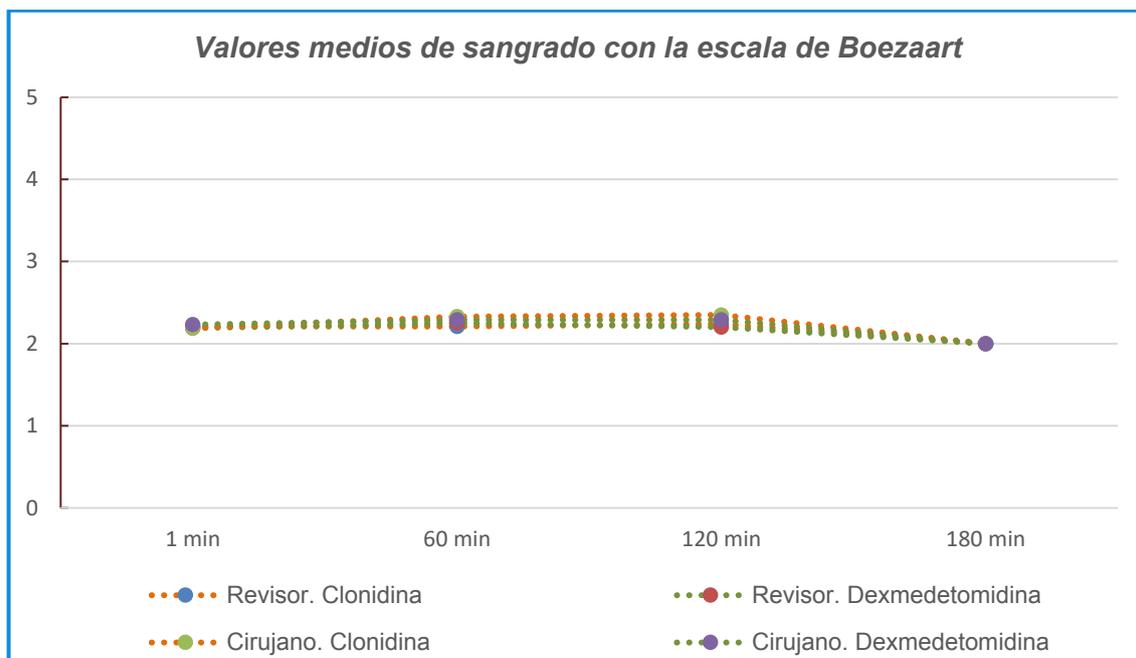
Gráfica 14.- Valores medios de sangrado y grados de dispersión, con escala EVA a diferentes tiempos evaluada por el evaluador externo, grupo clonidina.



A continuación, en las gráficas 15 y 16, se exponen los resultados de los valores medios de la escala de Boezaart de los cuatro grupos, evaluación por el cirujano y por el evaluador externo con ambos fármacos.

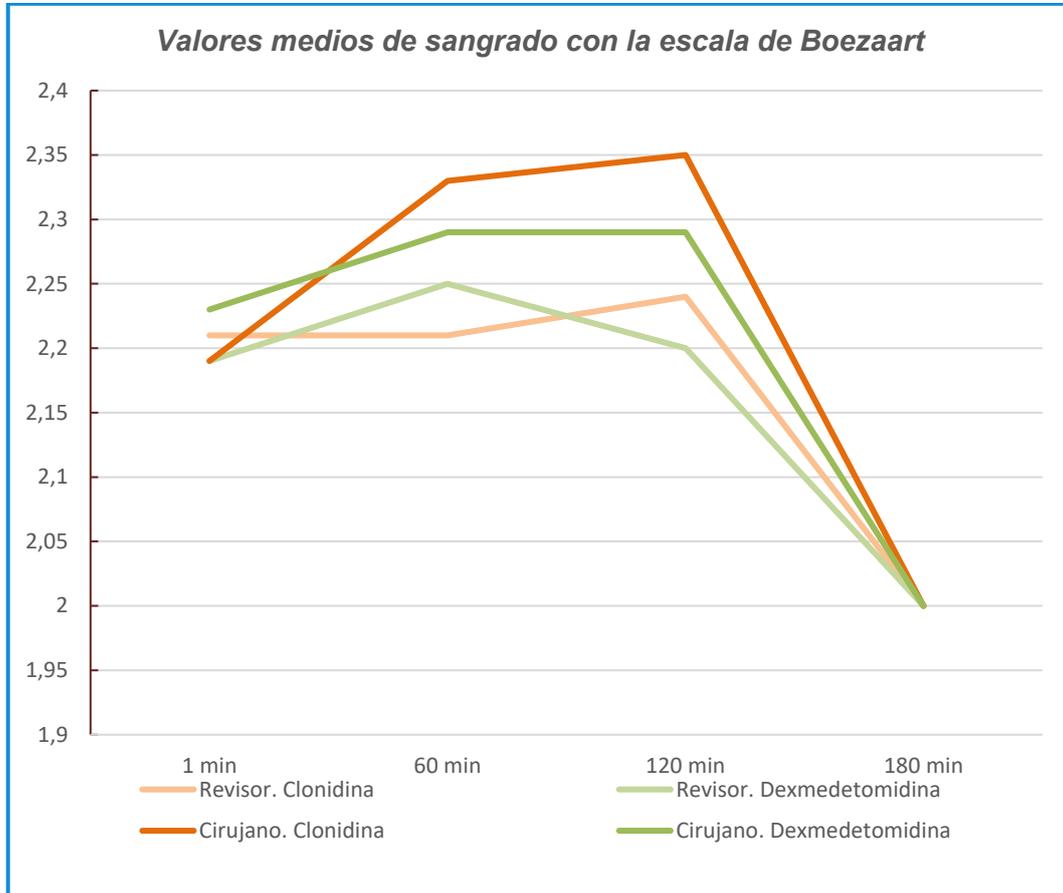
Se evidencia una mayor puntuación cuando evalúa el cirujano que cuando lo hace el evaluador externo en todas las determinaciones, excepto en la valoración inicial con clonidina y a los 180 minutos de la cirugía en la valoración con ambos fármacos. Las diferencias son más notables con la clonidina (entre 10 y 15 décimas) que con la dexmedetomidina (entre 5 y 10 décimas).

Gráfica 15.- Valores medios de sangrado con la escala de Boezaart sin modificar



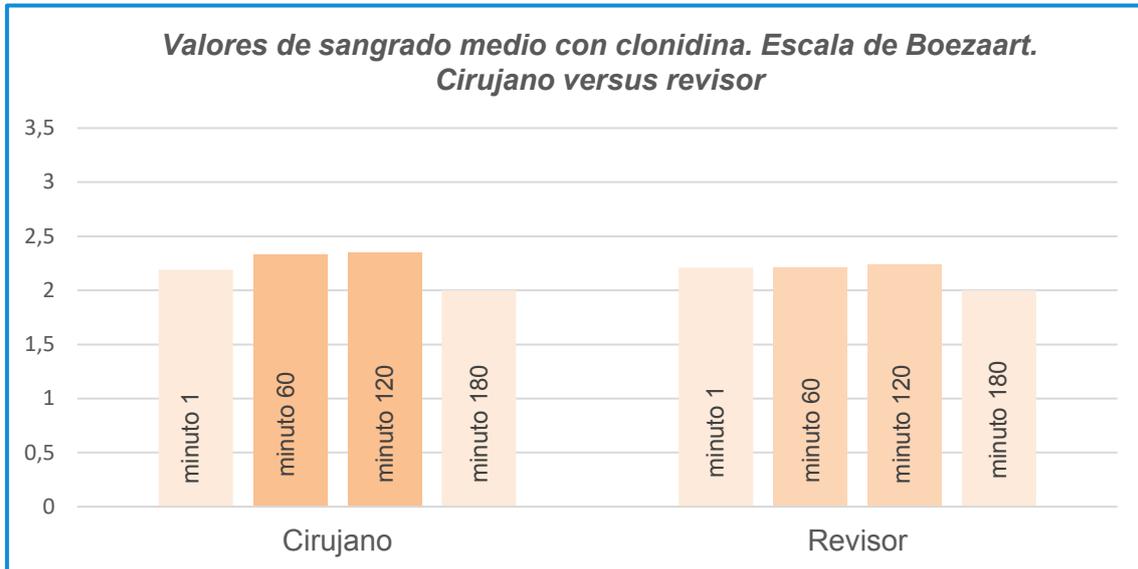
En esta gráfica 15, tal y como se ha mencionado anteriormente, con la escala de 0 a 5 en el eje de abscisas, no puede apreciarse ningún tipo de diferencia y, para facilitar la visualización de las diferencias gráficas se incluye a continuación la gráfica 16, donde sólo se muestra una parte de la escala vertical.

Gráfica 16. Valores medios de sangrado con la escala de Boezaart (aumentada)

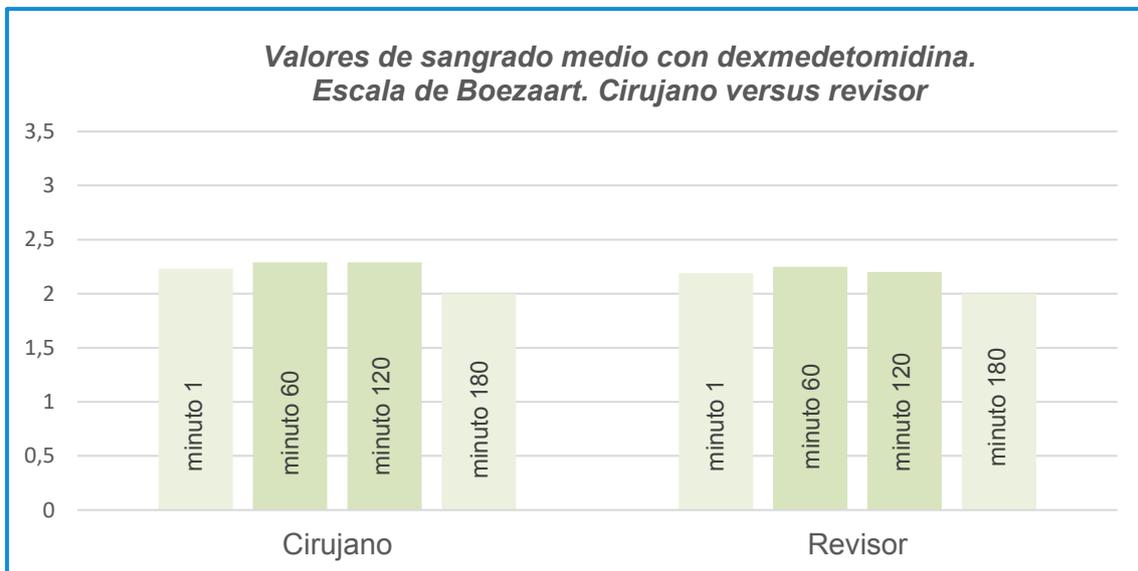


En las gráficas siguientes, números 17 y 18, puede observarse que no existe ningún tipo de diferencia reseñable gráficamente, ni al comparar el fármaco utilizado ni tampoco al comparar el evaluador (cirujano versus revisor) en la escala de Boezaart.

Gráfica 17.- Valores de sangrado medio con clonidina. Escala de Boezaart. Cirujano versus revisor



Gráfica 18.- Valores de sangrado medio con dexmedetomidina. Escala de Boezaart. Cirujano versus revisor

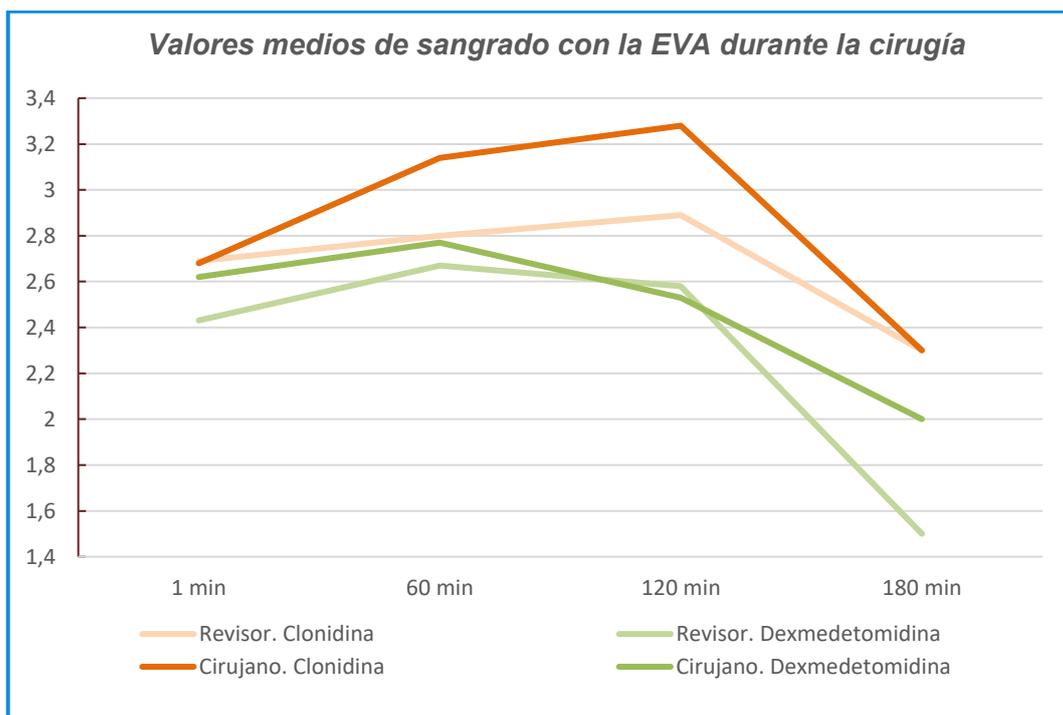


Del mismo modo, a continuación, en la gráfica 19, se exponen gráficamente los resultados de los valores medios obtenidos con la escala EVA para los cuatro grupos, evaluación por el cirujano y revisor externo, con ambos fármacos.

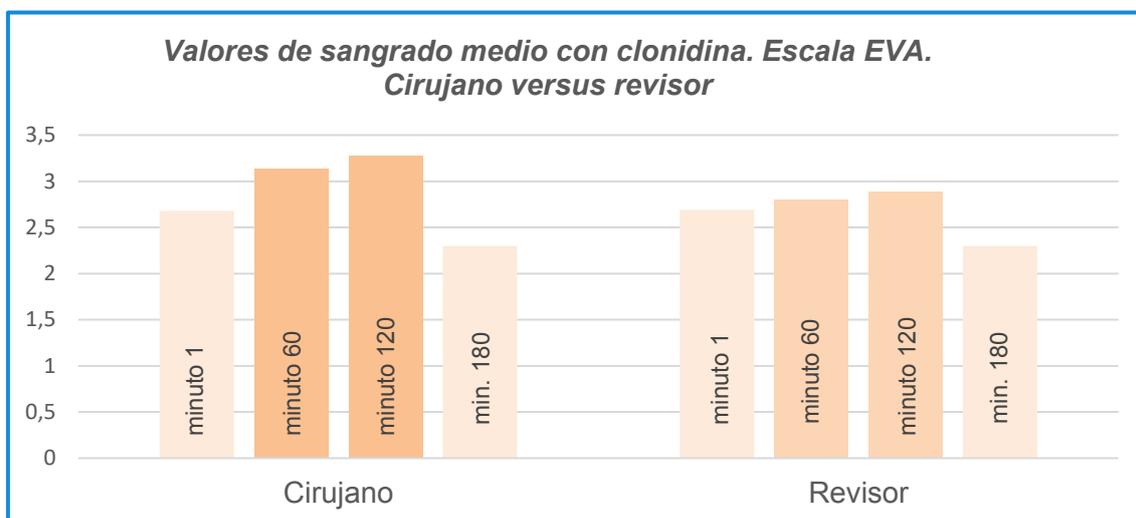
También se visualiza una mayor puntuación realizada por el cirujano en el grupo clonidina.

En este caso, igualmente, sólo se muestra una parte de la escala del eje de abscisas para una mejor visualización de las diferencias a nivel gráfico.

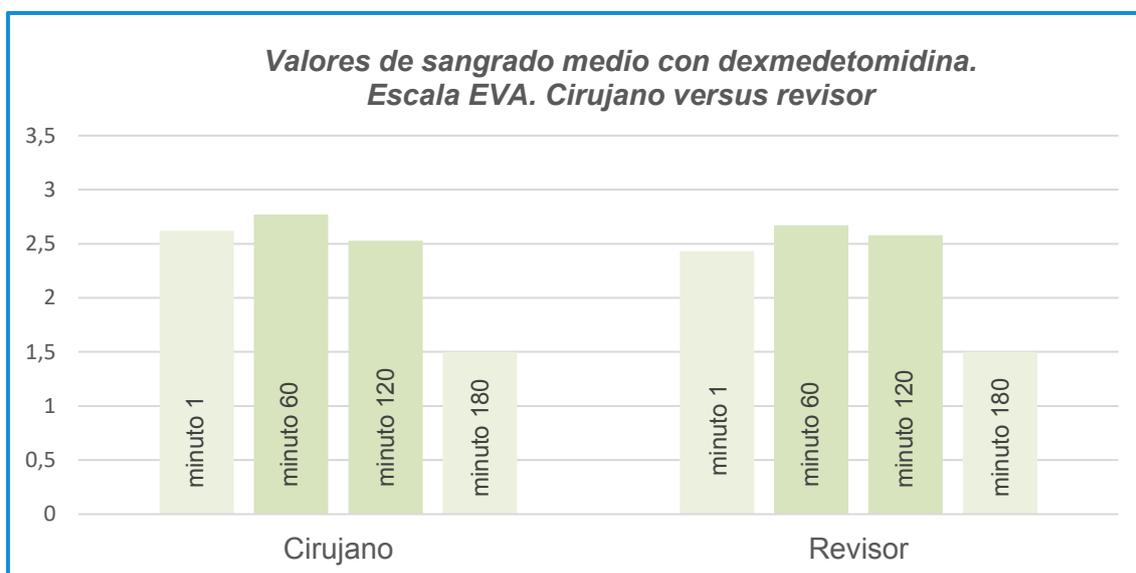
Gráfica 19.- Valores medios de sangrado con la escala EVA



Gráfica 20.- Valores de sangrado medio con clonidina. Escala EVA.
Cirujano versus revisor



Gráfica 21.- Valores de sangrado medio con dexmedetomidina. Escala EVA.
Cirujano versus revisor

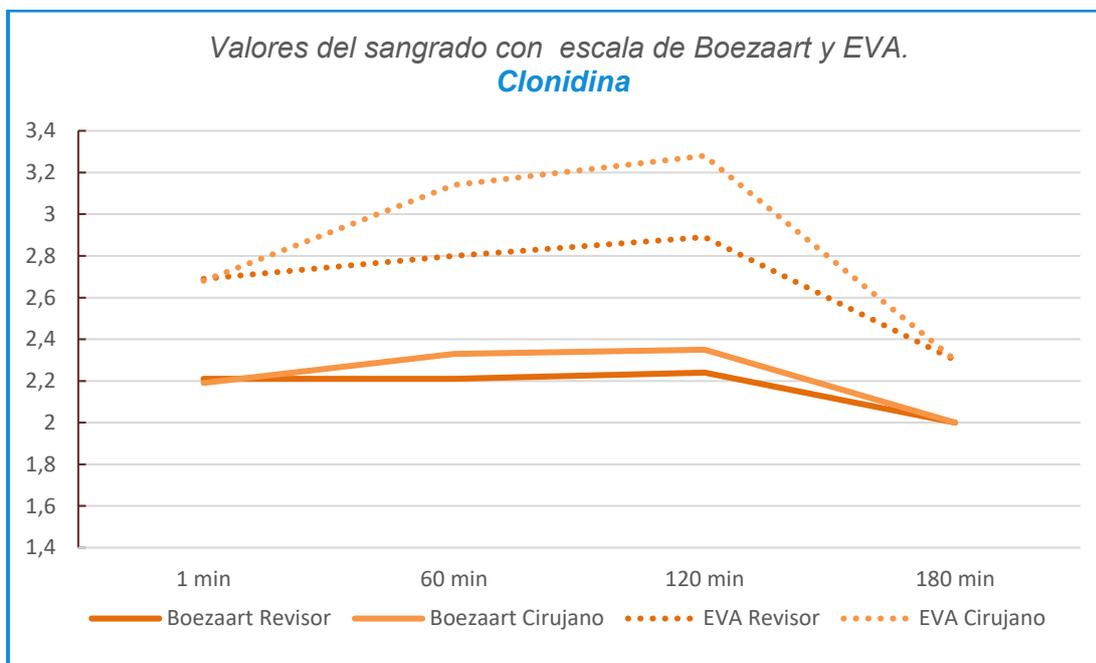


Si comparamos los resultados obtenidos con las dos escalas subjetivas de sangrado, tanto evaluadas por el revisor externo como por el cirujano, vemos que las cuatro variables en cada grupo de estudio siguen la misma “tendencia” en el tiempo.

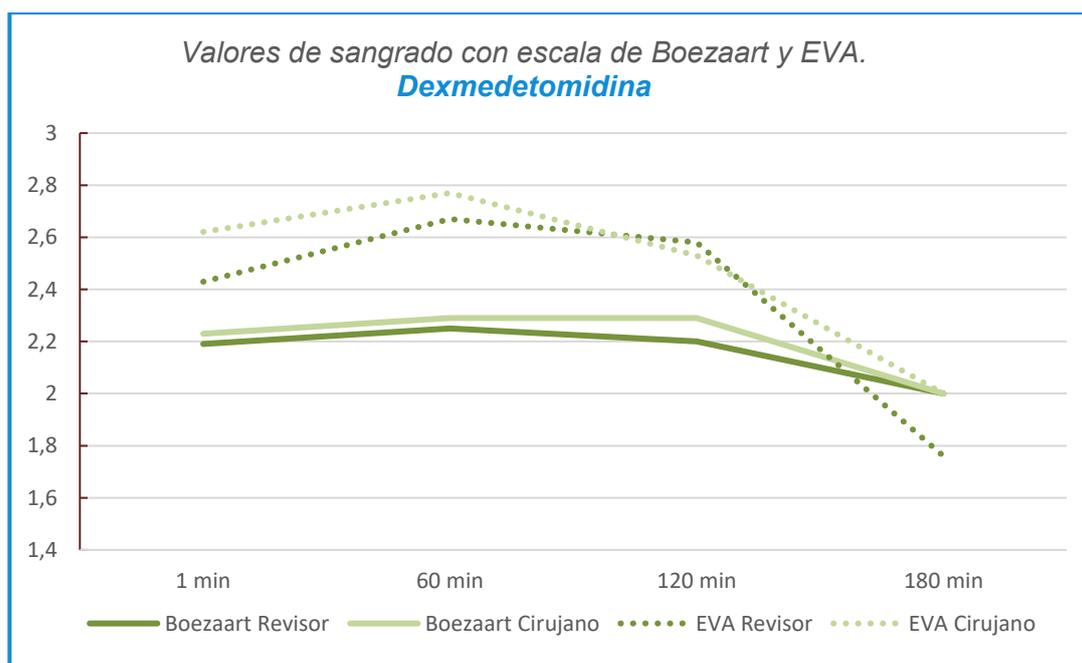
Si comparamos las dos escalas subjetivas de valoración del sangrado, para cada uno de los fármacos empleados en el estudio, tal y como queda reflejado en las gráficas 22

y 23, que se muestran a continuación, vemos que se sigue la misma tendencia con las dos escalas.

Gráfica 22.- Valores medios de sangrado con la escala Boezaart y EVA .Clonidina



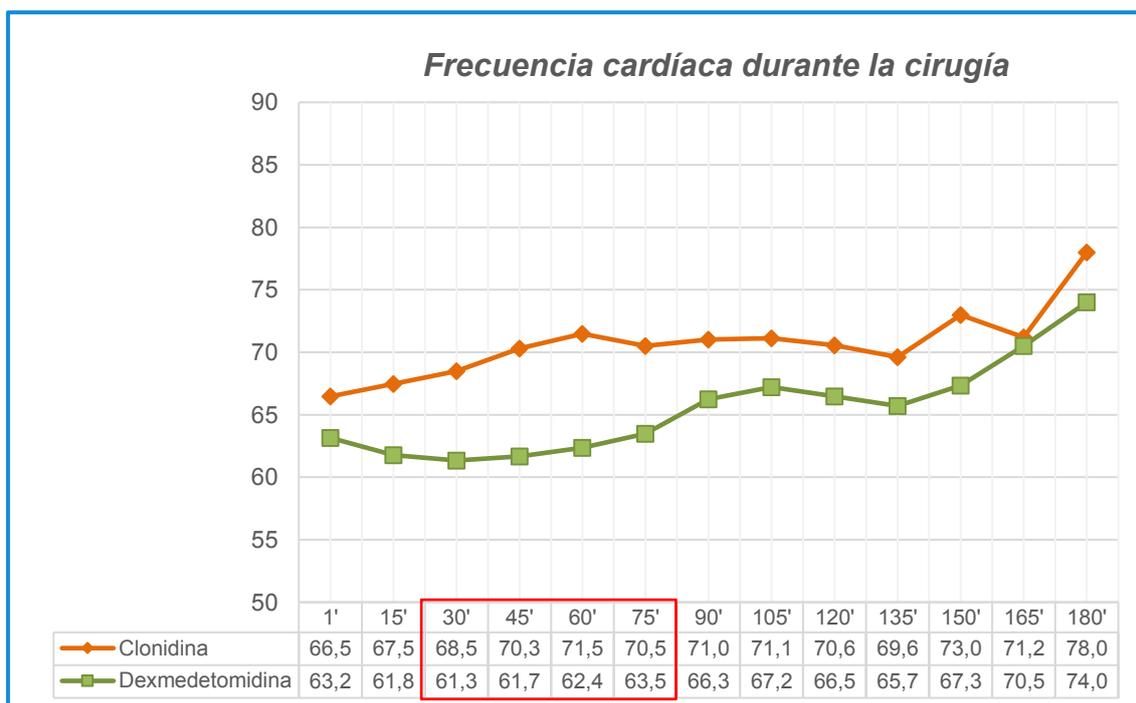
Gráfica 23. Valores medios de sangrado, escala Boezaart y EVA. Dexmedetomidina



El análisis de los parámetros hemodinámicos mostró unos valores medios de las frecuencias cardíacas a diferentes tiempos anestésicos (medidos cada 15') bajas (clonidina mínima 64 lpm y máxima 78 lpm y dexmedetomidina mínima 61 lpm y máxima 74 lpm), sin llegar a cifras de bradicardia en ninguna de las determinaciones y mostrando cifras algo más bajas en los pacientes tratados con dexmedetomidina, tal como se muestra en la gráfica 24 solo mostrando diferencias estadísticamente significativas en la determinación a los 30' ($p < 0,01$), 45' ($p < 0,00$), 60' ($p < 0,00$) y 75' ($p < 0,04$).

El número de pacientes con valores puntuales de frecuencia cardíaca < 60 lpm fue generalmente menor con clonidina con diferencias estadísticamente significativas a un minuto, 15 y 45 minutos (20/47, 20/47 y 16/47 en dexmedetomidina versus 12/47, 9/46 y 6/44 en clonidina respectivamente).

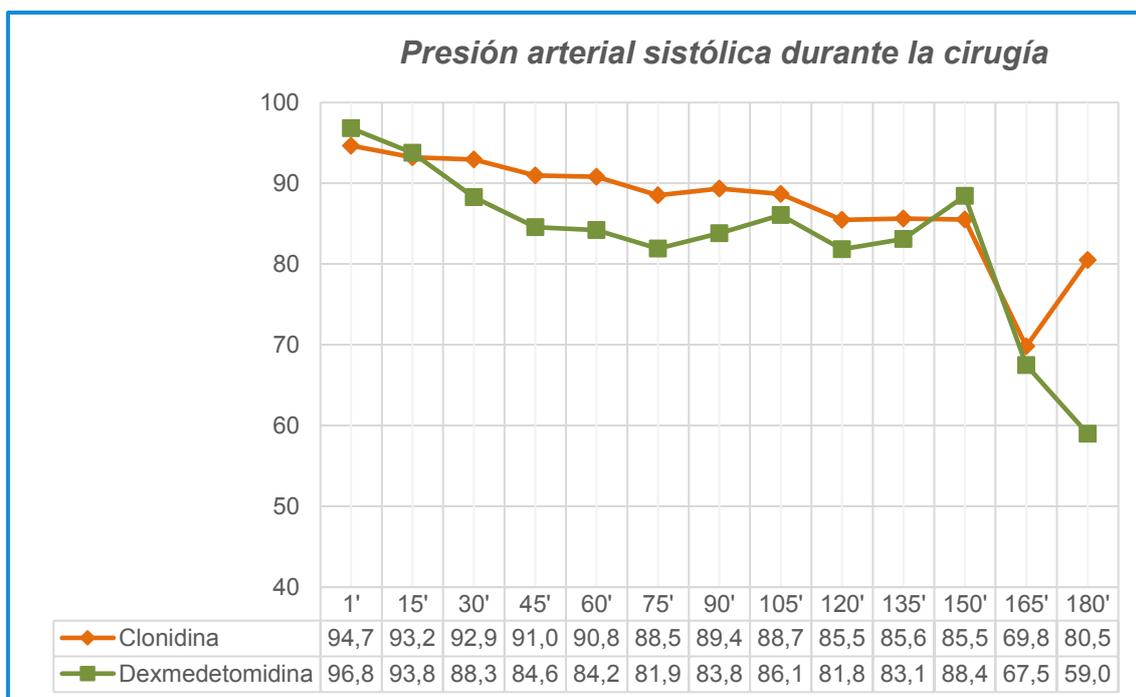
Gráfica 24. Valores medios de la frecuencia cardíaca durante la cirugía



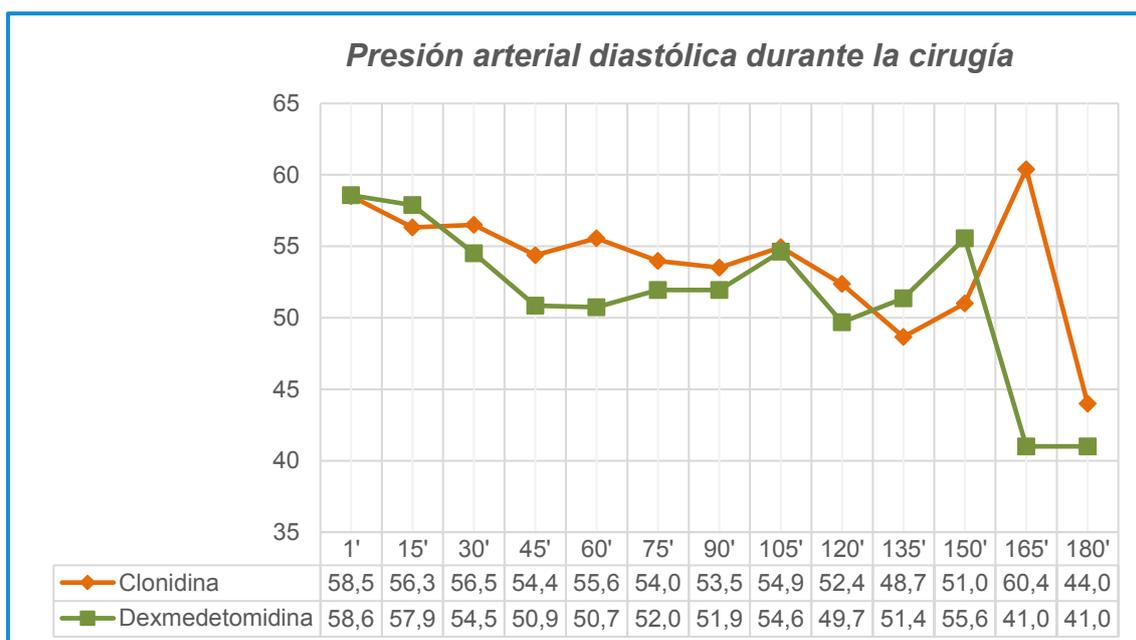
En cuanto a la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) se mantienen en cifras bajas durante la cirugía, con presiones medias siempre por debajo de 70 mmHg en ambos grupos y los gráficos tal como podemos observar a continuación

(gráficas 25, 26 y 27) no muestran diferencias entre los dos fármacos, manteniendo siempre cifras algo menores los pacientes tratados con dexmedetomidina, sin significación estadística en ninguno de los tiempos (gráficos pas, pad, pam).

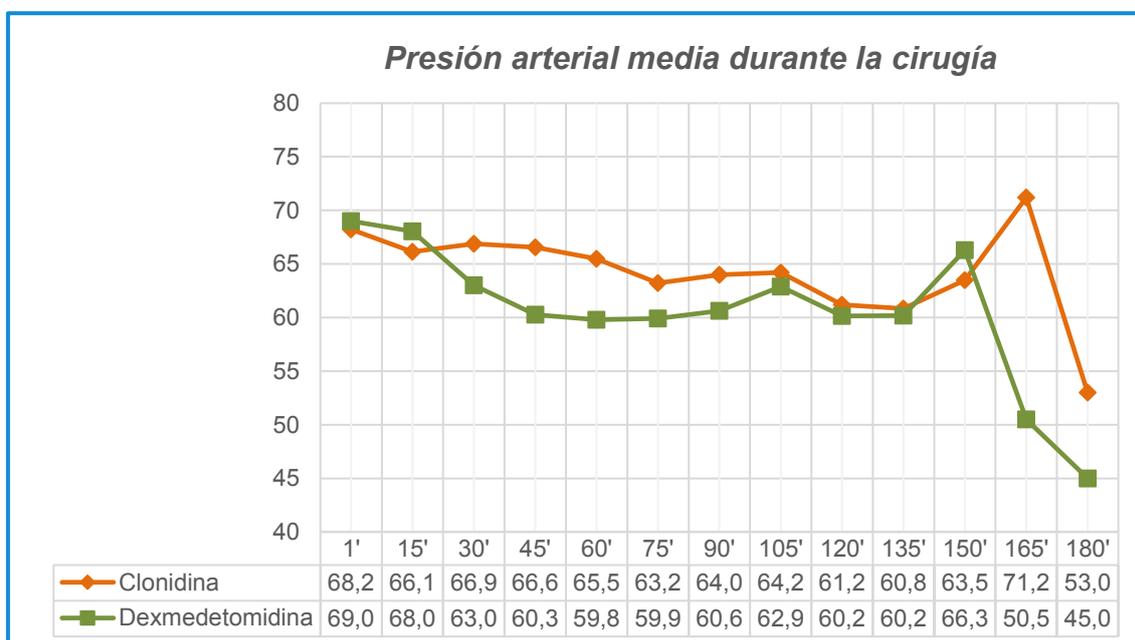
Gráfica 25.- Medias de la presión arterial sistólica durante la cirugía



Gráfica 26.- Medias de la presión arterial diastólica durante la cirugía



Gráfica 27.- Valores de la presión arterial media durante la cirugía



Las duraciones medias tanto de la cirugía (110,72 minutos en el grupo clonidina versus 103,76 minutos en el grupo dexmedetomidina) como de la anestesia (148,63 minutos en el grupo clonidina versus 145,57 minutos en el grupo dexmedetomidina) fueron algo más cortas cuando se utiliza la dexmedetomidina como tratamiento adyuvante hipotensor, pero sin que existan diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis de la media del CO_2 final tampoco encontramos diferencias significativas, teniendo como resultados medios, 34,57 mm Hg en el grupo clonidina y 33,89 mm Hg en el grupo dexmedetomidina.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los sangrados postoperatorios ni en las complicaciones entre ambos grupos (tabla 34). En cada grupo hubo un paciente con sangrado moderado, que precisó atención médica, acudiendo a urgencias durante el postoperatorio, pero sin necesidad de revisión quirúrgica.

No aparecieron complicaciones como el enfisema o el hematoma orbitario ni fístula de líquido cefalorraquídeo en ninguno de los grupos.

Sólo un paciente del grupo dexmedetomidina precisó prolongar el alta hospitalaria durante unas horas por no haber iniciado tolerancia a la ingesta por vía oral.

En cuanto a los resultados de seguridad, no se observaron reacciones adversas atribuibles a las medicaciones del estudio.

En la tabla 34, podemos ver resumidos los resultados de la anestesia y de la cirugía.

Tabla 34.- Resultados de la anestesia y de la cirugía

	Clonidina N = 47	Dexmedetomidina N = 47	Total
Duración de la anestesia Media (\pm SD)	148,63 (45,03)	145,57 (42,2)	147,1 (43,43)
Duración de la cirugía Media (\pm SD)	110,72 (40,94)	103,76 (37,19)	107,24 (39,05)
CO2 final Media (\pm SD)	34,57 (4,13)	33,89 (3,89)	34,23 (4,0)
Sangrado postoperatorio	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (2,1%)
Visita a urgencias después del alta	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (2,1%)
Prolongación del alta hospitalària	0	1 (2,1%)	1 (1,06%)
Necesidad de reintervención quirúrgica	0	0	0

6. Discusión

La presencia de sangrado significativo en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial de éxito o fracaso de la cirugía endoscópica nasosinusal. Cuando ocurre un sangrado copioso se dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas quirúrgicas incrementándose el riesgo de complicaciones.

Para un control adecuado del sangrado intraoperatorio se han ido adoptando diversas estrategias, tanto previas a la cirugía, como durante la misma. Un tratamiento antibiótico preoperatorio y el uso de esteroides han sido sugeridos y estudiados como medidas para reducir el componente inflamatorio e infeccioso y con ello el sangrado. Durante la cirugía, la elevación de la cabeza de los pacientes, la inyección de adrenalina en la mucosa nasal, la utilización de vasoconstrictores tópicos, de antifibrinolíticos y el uso de materiales hemostáticos, se utilizan como maniobras intraoperatorias para reducir el sangrado quirúrgico en CENS^{45,48,55,56,58,64}.

Entre las diversas estrategias, se ha descrito que los agentes anestésicos también pueden influir en el volumen de la pérdida de sangre y la condición del campo quirúrgico a través de su acción hipotensora o vasodilatadora^{71,73,75}.

En los procedimientos quirúrgicos endoscópicos se emplean en la práctica clínica habitual anestésicos de tipo derivado opioide como el fentanilo, remifentanilo y alfentanilo, sedantes como el propofol, agentes relajantes musculares no despolarizantes como el rocuronio, dentro de una anestesia balanceada, así como dexametasona como profilaxis de náuseas y vómitos. Asociados a estos fármacos se pueden administrar agentes hipotensores, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroprusiato, nitroglicerina, bloqueantes β adrenérgicos o agonistas α_2 , con objeto de evitar el sangrado copioso intraoperatorio, manteniendo una situación sostenida y estable de hipotensión controlada^{74,78}.

El agente ideal utilizado para mantener una hipotensión controlada debe tener ciertas características: tiempo de inicio corto, mantener autorregulación cerebrovascular, eliminación rápida sin metabolitos tóxicos, fácil administración, efecto que desaparezca rápidamente cuando se interrumpa la administración y un efecto predecible dependiente de la dosis¹³⁰, no existiendo todavía un fármaco ideal para ello.

Existe controversia entre cuales son los medicamentos hipotensores adyuvantes anestésicos más adecuados para utilizar durante la CENS. En general, aquellos que reducen el tono simpático a nivel central y logran bradicardia relativa, mejorando el campo quirúrgico, serían los deseables, a diferencia de los vasodilatadores periféricos que producen taquicardia refleja. La evaluación de los distintos fármacos sugiere que los agonistas α_2 son especialmente interesantes como adyuvantes anestésicos por su efecto regulador a nivel central, analgésico y sedante⁷⁷⁻⁸¹.

Las características anteriormente comentadas parecen cumplirlas los agonistas α_2 adrenérgicos, facilitando un buen manejo hemodinámico con un efecto hipotensor controlado y un control de la hemorragia durante la CENS. Las bombas de administración han proporcionado además un mayor grado de precisión, pudiéndose monitorizar mejor la dexmedetomidina, por su administración en bomba continua durante toda la cirugía y poder titular su efecto según sedación. La clonidina se puede administrar por vía intravenosa, oral, neuroaxial y transdérmica. La dexmedetomidina es más comúnmente administrada por vía intravenosa, pero también se puede administrar como un medicamento oral, sublingual, intranasal e incluso intramuscular en niños y adultos poco colaboradores, administrándose también en técnicas locorreregionales a través de los bloqueos nerviosos periféricos y neuroaxiales (intratecal, epidural). La clonidina se absorbe rápidamente después de la administración oral, logrando la concentración plasmática máxima a los 60-90 minutos. Los efectos antihipertensivos aparecen entre los 30-50 minutos. Cuando es administrada por vía transdérmica los efectos antihipertensivos completos se alcanzan entre las 48 y 72 horas. La dexmedetomidina administrada de forma endovenosa, se redistribuye rápidamente a los tejidos periféricos. Tiene una vida media de distribución de aproximadamente 6 minutos y muestra una farmacocinética lineal durante un período de 24 horas en pacientes con función hepática y renal normal. El tiempo medio de efecto de la dexmedetomidina puede variar desde 4 minutos después de un bolo de 10 minutos a más de 250 minutos después de una infusión continua de 8 horas. La clonidina se elimina a través del metabolismo hepático a metabolitos inactivos, que se excretan en la orina del 40% a 60% sin alterar. El aclaramiento de clonidina depende de la edad y difiere entre recién nacidos y adultos. La eliminación neonatal es un tercio de la de adultos hasta la edad de 1 año. A la edad de 1 año, el aclaramiento alcanza el 82% del aclaramiento de un adulto. Por otro lado, la dexmedetomidina¹³¹ muestra una vida media de eliminación de aproximadamente 2

horas, se somete a metabolismo hepático y se excreta principalmente en la orina, con una pequeña cantidad eliminada en las heces¹³².

Hace 9 años en nuestro centro hospitalario Parc Taulí, el uso de la clonidina en algunas cirugías otorrinolaringológicas por parte de algunos anestesiólogos de formación en otros países, cambió nuestra percepción subjetiva de sangrado en cirugía endoscópica, ayudándonos en nuestra práctica clínica diaria, con la impresión subjetiva de que obteníamos un campo quirúrgico más limpio, una cirugía más fácil y de menor duración, que cuando se utilizaban otros fármacos que en ese momento eran los habituales en nuestro hospital, sobre todo en los casos en los que la patología inflamatoria era más acusada y el sangrado copioso era más previsible. En ese momento se recogió una serie de 37 casos¹³³ en la que se observó una diferencia estadísticamente significativa del sangrado quirúrgico, entre los pacientes que habían sido tratados con clonidina como adyuvante anestésico hipotensor (que sangraban menos) y los que lo habían sido con otros hipotensores de uso habitual, normalmente derivados opioides (fentanilo y remifentanilo). Todo esto nos llevó a realizar un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego⁴³, en el que comparamos prospectivamente el sangrado en el campo quirúrgico durante la CENS según el régimen de anestesia hipotensiva con clonidina o con remifentanilo, demostrando que la clonidina endovenosa conseguía un sangrado significativo y relevantemente menor del campo quirúrgico en la CENS, cuando se comparaba con remifentanilo.

Dos años más tarde se comercializó en nuestro país la dexmedetomidina, un agonista α_2 adrenérgico que se distingue de la clonidina en una mayor selectividad por los receptores α_2 y que se había evaluado como adyuvante anestésico en CENS en otros países donde está autorizada en esta indicación^{103,105,106,108}. En España, hasta la fecha, únicamente está aprobado su uso para sedación en Unidades de Cuidados Intensivos y posiblemente antes de la presentación de este trabajo se haya aprobado la indicación para su utilización como adyuvante anestésico. El perfil farmacológico más selectivo de los receptores α_2 teóricamente podría condicionar una mejor sedación y una mayor hipotensión de la dexmedetomidina respecto de la clonidina. Por otra parte, creíamos que podría asociarse a un peor resultado en cuanto al sangrado mucoso intraoperatorio, pudiendo estar asociado a un efecto α agonista inespecífico de la clonidina. Como hemos comentado, la clonidina se estudió en un principio como un descongestionante nasal y se observó que producía los efectos de

hipotensión, sedación y bradicardia, dejándose de utilizar como vasoconstrictor nasal, con el descubrimiento de la oximetazolina, el descongestivo tópico más utilizado hoy en día.

6.1. Revisión sistemática

El interés por utilizar α_2 agonistas adrenérgicos como adyuvantes anestésicos para la reducción del sangrado quirúrgico se ha renovado en paralelo a la conducción de una cantidad de estudios clínicos, por lo que, nos formulamos una primera pregunta de investigación: ¿cuál de los dos α_2 agonistas adrenérgicos utilizados como adyuvantes anestésicos se asocia a un menor sangrado en cirugía endoscópica nasosinusal? Para resolverla, nos propusimos realizar una revisión bibliográfica que nos mostrase la evidencia científica disponible sobre la utilización de estos fármacos en ensayos clínicos, en los que se utilizasen como adyuvantes anestésicos con el propósito de conseguir un menor sangrado quirúrgico o una mejor visualización del campo quirúrgico.

Además, la diferencia de costes entre la dexmedetomidina y la clonidina, siendo esta última 20 veces más barata (una ampolla de dexmedetomidina cuesta 20 euros y una de clonidina menos de 1 euro), justificaba realizar un estudio para conocer tanto si la menor selectividad de la clonidina aportaba ventajas sobre la dexmedetomidina en la reducción del sangrado, como si el incremento de costes al emplear la dexmedetomidina podría estar justificado en este tipo de cirugías.

Inicialmente realizamos una revisión amplia del uso de los α_2 agonistas adrenérgicos en las que se incluyeron todo tipo de cirugías otorrinolaringológicas, como son cirugías otológicas y rinológicas (septoplastias y rinoplastia), además de las cirugías endoscópicas nasosinuales.

El resultado de esta primera revisión general fue muy heterogéneo, tanto respecto a las diferentes cirugías en las que se habían utilizado estos fármacos y como a las diferentes variables analizadas para evaluar el sangrado en el campo quirúrgico. Ello impidió sintetizar adecuadamente la información para concluir si estos fármacos reducían el sangrado y mejoraban la calidad del campo quirúrgico.

Al mismo tiempo, al no encontrar en aquel momento ningún ensayo clínico donde se comparasen entre si los dos α_2 agonistas adrenérgicos disponibles, decidimos realizar un ensayo clínico comparativo directo destinado a evaluar las posibles diferencias entre los dos fármacos. Posteriormente decidimos rediseñar la revisión sistemática, considerando únicamente la utilización de estos fármacos como adyuvantes anestésicos que mejorasen el sangrado y la calidad del campo quirúrgico en un grupo más homogéneo, únicamente en CENS, descartando los otros procedimientos quirúrgicos ORL. En este caso se actualizó la búsqueda para la nueva revisión, ampliándose el intervalo de tiempo y consiguiendo un trabajo más actualizado. Se identificaron nuevos y más recientes estudios publicados, dado que el uso de los α_2 agonistas adrenérgicos está en boga y cada día se comunican nuevos trabajos, sobre todo con la utilización de la dexmedetomidina en diferentes prácticas anestésicas. Los resultados de la revisión realizada han sido publicados recientemente ¹³⁴

En la revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva de los estudios que evaluaban la eficacia de nuestros fármacos estudiados en su utilidad como agentes hipotensores en CENS, utilizando las bases de datos más habituales, como son Medline y Scopus. Se analizaron 75 resúmenes de artículos publicados en un periodo de 37 años, lo que consideramos un amplio periodo de tiempo.

Seleccionamos para su análisis artículos con ensayos clínicos de calidad y que informaran de las medidas de sangrado. La calidad de los ECA se evaluó de acuerdo con la escala de Jadad¹¹³ y una versión modificada de la herramienta de riesgo de sesgo de la Cochrane¹¹⁴, basada en la secuencia generación, ocultamiento de la asignación, ciego de los participantes, ciego de la evaluación de resultado y otros problemas de diseño.

La escala de Jadad es un procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico, siendo la evaluación más ampliamente utilizada en el mundo. Se considera como riguroso un ECA de 5 puntos y de pobre calidad si su puntuación es menor de 3.

La calidad de los estudios elegibles para su revisión fue aceptable en 13 de los 15 estudios seleccionados, por tanto, en el 86,7%, obteniendo una puntuación de 3 o más en la escala de Jadad.

Se retiraron de la revisión sistemática, dado que era un criterio de exclusión tener una escala de Jadad de 2 o menor, tanto el estudio de Tugrul¹¹⁹ como el de Guven¹⁰⁸, a pesar de cumplir el resto de los criterios de elegibilidad. El primero comparaba la clonidina oral versus placebo en pacientes sometidos a CENS indicada por de rinosinusitis poliposa severa y el segundo comparaba la dexmedetomidina también con placebo.

A pesar de que todos los estudios incluidos en la revisión presentaban una calidad aceptable, en general había aspectos mejorables en muchos estudios: la falta de información sobre la ocultación de la asignación, diseño no cegador o método de ciego no apropiado, así como la falta de detalles sobre los datos de resultados. Moher y cols, mostraron que la baja calidad de los ECA puede aumentar la estimación del beneficio¹³⁵ y Pidal y cols, también describieron que los resultados de los ECA con ocultamiento de la asignación poco claro o inadecuado tienden a favorecer una intervención. Este beneficio desaparece cuando el estudio se ha realizado con una adecuada ocultación¹³⁶. Por lo tanto, no es posible descartar el potencial de estimaciones sesgadas en los ensayos analizados. A pesar de todo lo comentado anteriormente, todos los ensayos analizados cuyo fármaco a estudio era la clonidina tuvieron una puntuación aceptable de Jadad, y mostraron resultados similares y robustos a favor de ella, lo que da consistencia a las conclusiones.

Los 13 artículos incluidos en la revisión fueron publicados entre 2005 y 2017, encontrando que los ensayos en los que el fármaco estudiado fue la dexmedetomidina, son más actuales, al ser también una molécula de más reciente introducción.

En general, el grado de sangrado fue evaluado principalmente utilizando escalas de calificación subjetiva de hemorragia intraoperatoria, como la descrita por Boezaart⁴⁴ y Fromme⁴⁰ y otros métodos como una escala de satisfacción del cirujano, contando el número de gasas usadas, análisis de sangre (hemoglobina y hematocrito), tratamiento con medicamentos hemostáticos o cuantificando el volumen de pérdida de sangre. No hay un estándar único de medida de sangrado recomendada para ECA en esta indicación y sería deseable validar los métodos más utilizados con el fin de seleccionar un único método adecuado para evaluar la calidad del campo quirúrgico. En particular, la escala de Boezaart se ha utilizado en ensayos clínicos recientes y puede ser una elección razonable, si se confirmase que es un método fiable y reproducible.

La población incluida en los ECA era en su mayoría pacientes jóvenes, de peso medio, con un ASA I ó II, y se sometieron a una CENS de unos 90 minutos de duración. Estas características pueden considerarse representativas de la población habitual que se somete a este tipo de cirugía, tal como pudimos comprobar en nuestro estudio observacional sobre una población característica de nuestro entorno¹³³.

El número de pacientes incluidos en cada ECA fue generalmente bajo. Normalmente, la precisión estadística disminuye a medida que el tamaño de la muestra se reduce y, como resultado, los ECA con tamaños de muestra pequeños tienen el riesgo de ser estadísticamente no concluyentes, a menos que la magnitud de las diferencias esperadas sean grandes¹³⁷. No obstante, diversos estudios mostraron diferencias importantes que si resultaron significativas respecto a placebo.. Así, los resultados de la revisión sistemática sugieren que los α_2 agonistas son superiores al placebo en mejorar el sangrado del campo quirúrgico, pero los resultados son menos consistentes cuando se comparan con otros fármacos activos. De los 8 ensayos en los que el uso de los α_2 adrenérgicos se asoció a una reducción del sangrado intraoperatorio o a una mejor calidad del campo quirúrgico que con la utilización de los tratamientos control, tres comparaban clonidina versus placebo; en cambio, sólo en dos de los controlados con fármaco activo, la clonidina tuvo mejores resultados que los tratamientos activos de (midazolam y remifentanilo)^{43,122}. También en dos ensayos la dexmedetomidina fue mejor que los tratamientos control (sulfato de magnesio y esmolol), así como fue más efectiva en comparación con la clonidina, pero en otros cuatro ensayos no demostró superioridad a esmolol, remifentanilo o nitroglicerina^{105,106, 126,127}.

Los resultados de los 3 ECA que evaluaron la eficacia de clonidina versus placebo indicaron que la peor estimación para la diferencia en la proporción de individuos con una puntuación media en la escala de Boezaart > 2 fue de alrededor del 23%. Esta diferencia absoluta en términos de número necesario para tratamiento (NNT) fue de 4 (IC 95% 3 a 13), lo que significa que la adición de clonidina como un adyuvante al régimen anestésico de cuatro pacientes evitaría un episodio de sangrado importante.. Este efecto es de gran magnitud y clínicamente muy significativo.

Ninguno de los ECA analizados comparó dexmedetomidina con placebo, pero en siete ensayos la dexmedetomidina se comparó con tratamientos activos. Los estudios, sin embargo, incluyeron diferentes protocolos anestésicos y diferentes fármacos adyuvantes, así como diferentes dosis de los mismos y diferentes horarios de

administración, probablemente reflejando estándares variables en las prácticas anestésicas que se utilizan en diferentes hospitales de una gran variedad de países donde se han realizado los estudios, como India, Turquía, Irán, Polonia, Egipto, Corea, Brasil, Bélgica y España. La amplia heterogeneidad de los grupos de control existente en los ensayos impidió realizar un metaanálisis cuantitativo.

El efecto observado de los α_2 agonistas adrenérgicos en la visibilidad del campo quirúrgico ha sido sustancial en comparación con el placebo, y también con los controles activos en algunos ensayos, con diferencias absolutas alrededor del 20% y 30% en la proporción de pacientes con problemas graves de sangrado en el campo quirúrgico. Tal efecto es lo suficientemente grande como para ser detectado incluso con tamaños de muestra de 25 casos por grupo. Por lo tanto, aunque los tamaños de muestra bajos pueden generar dudas de la validez de los ECA en nuestra revisión, esto debe ponerse en contexto con la magnitud de la eficacia observada.

Los diferentes resultados de ensayos clínicos en los que se han utilizado para las comparaciones el mismo fármaco activo, como el remifentanilo, clonidina vs. remifentanilo⁴³ o dexmedetomidina vs. remifentanilo¹⁰⁵ podría deberse, no solo al uso de diferentes fármacos α_2 agonistas adrenérgicos en los ensayos, sino también a los diferentes regímenes anestésicos utilizados.

En la mayoría de los ECA analizados en la revisión, se informó que los α_2 agonistas fueron eficaces para disminuir el sangrado intraoperatorio y mejorar la visibilidad del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal, aunque los diseños del estudio, los grupos de control y las herramientas utilizadas para medir los resultados en dichos ECA son heterogéneos, y no permiten proporcionar un resumen de su eficacia.

Respecto a la relevancia de este efecto, a pesar de que estos fármacos reducen el sangrado intraoperatorio y mejoran la calidad del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica, la duración promedio de la cirugía no disminuye, en comparación con placebo o tratamientos activos. Este hallazgo sugiere que los cambios en las variables subjetivas, como la visibilidad percibida en el campo quirúrgico, no tiene un efecto directo sustancial en la duración de la cirugía o en los resultados. Una explicación alternativa puede ser que el tamaño de muestra modesto, como el que hemos visto en los de los ensayos estudiados, está diseñado para detectar grandes diferencias en el

sangrado del campo quirúrgico, pero puede no ser suficiente para detectar pequeñas diferencias en estos parámetros.

Finalmente, los ECA analizados informaron sólo algunos efectos adversos^{103,125,126,128,129} como son la hipotensión, la bradicardia y la boca seca, siendo estos efectos los descritos con mayor frecuencia para ambos medicamentos. La relativa baja frecuencia de los eventos adversos, el pequeño tamaño de muestra de los ensayos y la heterogeneidad de las comparaciones obstaculiza la capacidad de esta revisión para detectar potenciales diferencias en el perfil de seguridad de los medicamentos α_2 agonistas.

La revisión sistemática realizada concluye que los ensayos que estudian el uso de α_2 agonistas como agentes anestésicos adyuvantes han demostrado consistentemente que estos agentes mejoran la visibilidad del campo quirúrgico. Sin embargo, se han identificado preguntas que merecen mayor investigación.

Un problema relevante es si una mejor visibilidad en el campo quirúrgico del cirujano se traduce en beneficios clínicos reales para el paciente, como mejores resultados de seguridad quirúrgica, disminución del número de complicaciones, una mejor recuperación anestésica y un mejor control del dolor. Si suponemos que se opera en condiciones mejoradas con la utilización de estos fármacos, es decir, con menos sangrado, se podrían posiblemente reducir las complicaciones intraoperatorias. De este modo, cualquier fármaco que produzca un mejor campo quirúrgico debería ser bienvenido en nuestra práctica clínica habitual. Sin embargo, ninguno de los estudios que se han analizado, fue capaz de evaluar las diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones operatorias, quizás porque la tasa de complicaciones es baja en cirujanos con experiencia, y se hubiesen necesitado unas muestras mucho mayores para poder analizarlas.

Siguiendo con nuestra pregunta de investigación, de cuál es el mejor agente α_2 agonista, se ha informado que tienen diferencias sustanciales en términos de selectividad para los receptores adrenérgicos α_2 y α_1 , siendo la dexmedetomidina 500 veces más selectiva que la clonidina¹³⁸. Sin embargo, la relevancia de tales diferencias es desconocida. Teóricamente, los compuestos con una mejor selectividad α_2 pueden tener un menor riesgo de efectos colaterales adversos y ser más seguros que aquellos con menor selectividad, que también podría tener algo de actividad α_1 residual. Sin

embargo, algunos efectos secundarios periféricos α_1 podrían explicar por qué la clonidina no induce la vasodilatación capilar en los tejidos^{139,140} y tal característica podría contribuir al control de la hemorragia sin comprometer la hipotensión intraoperatoria. En tal escenario, la selectividad α_2 podría no ser ideal.

Por otro lado, el coste de adquisición de cada medicamento es sustancialmente diferente, como hemos señalado anteriormente, por lo que sería deseable saber cuál es más eficiente. La única comparación previa disponible de dexmedetomidina y clonidina en cirugía endoscópica nasosinusal¹²⁵ comparaba la eficacia de los bolos preoperatorios individuales de ambos medicamentos para lograr la anestesia hipotensora, y solo evalúa secundariamente sus efectos sobre sangrado quirúrgico o visibilidad en el campo. El estudio se enfocó en los problemas cardiovasculares y resultados anestésicos, y no detallaba los criterios de inclusión que son relevantes para interpretar los datos en sangrado quirúrgico, como el grado de poliposis, o si la cirugía fue unilateral o bilateral. Además, el programa de dosificación de dexmedetomidina fue diferente del utilizado en todos los demás ensayos, por lo que aún se necesitaba más información comparativa sobre la clonidina y la dexmedetomidina para concluir sobre qué fármaco podría ser el más adecuado como adyuvante anestésico en cirugía endoscópica sinusal.

Esta revisión realizada ha sido la segunda revisión sistemática en la que se resume la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los fármacos α_2 agonistas adrenérgicos como adyuvantes anestésicos para inducir hipotensión controlada en CENS, particularmente en el control de la hemorragia y en la calidad del campo quirúrgico. La primera la realizó Snidvons¹⁴¹ en 2015. En ésta, el fármaco estudiado era la dexmedetomidina y el análisis se realizó con 5 artículos, tres de los cuales han formado parte de la realizada por nosotros^{105,106,108}. Uno de los artículos considerados por Snidvons lo rechazamos por tener una escala de Jadad inferior a 3 y los otros dos no los incluimos, porque no cumplían nuestros criterios de elegibilidad: Uno porque estaba en idioma chino y el otro por no tener fármaco comparador. La revisión de Snidvons, concluía que la dexmedetomidina era beneficiosa para mejorar la visibilidad del campo quirúrgico en CENS cuando se comparaba con esmolol, remifentanilo o suero salino.

Nuestra revisión no ha cumplido todos los criterios que debe cumplir un trabajo de ese tipo¹⁴². Por una parte, si se cumple que el enunciado de la pregunta que

había que responder era claro, estaban bien definidos los criterios de inclusión, se ha presentado una extensa identificación de la evidencia disponible, se ha realizado una uniforme extracción de los datos, se ha realizado evaluación de la calidad de los estudios y se han presentado claramente los resultados. No obstante, por otra parte, no se ha podido hacer un análisis estadístico, ni estimar la medida global del efecto con su intervalo de confianza del 95%, ni tampoco determinar la heterogeneidad, ni analizar los subgrupos por la disparidad entre diseños y variables que no permitía el tratamiento estadístico de los datos. Aún así, la sistematización de la información y la valoración cualitativa realizadas permiten concluir sobre la evidencia disponible.

La revisión sistemática inicial nos sirvió para justificar y diseñar el ensayo clínico, pero se completó como parte del proyecto de tesis, en el 2017, añadiendo información adicional y actualizada, y como hemos visto en ella, ya se incluía un estudio que comparaba la dexmedetomidina con la clonidina que se publicó en el 2016, con posterioridad a haber iniciado nuestro ensayo clínico.

Como hemos visto las diferencias farmacológicas entre clonidina y dexmedetomidina sugieren que podrían actuar de manera diferente, pero puesto que todavía nos era necesaria más información comparativa para concluir sobre qué fármaco podría ser más adecuado como un adyuvante anestésico en cirugía endoscópica nasosinusal, en el año 2015 nos propusimos e iniciamos un ensayo clínico comparativo entre ambos medicamentos.

6.2. Ensayo clínico

En nuestro ensayo clínico, en el análisis de la variable principal del estudio, la proporción de pacientes que tenía un valor promedio de la escala de Boezaart > 2 (sangrado intenso) por el evaluador externo que valoró el sangrado del campo quirúrgico mediante la evaluación de los videos de las grabaciones de las cirugías realizadas (un 42,6 % (n=20/47) del grupo clonidina y un 42,6 % (n=20/47) del grupo dexmedetomidina), no se observan diferencias significativas entre los tratamientos.

En base a los resultados observados, se ha rechazado la hipótesis del trabajo, basada en que la clonidina, como fármaco adyuvante en cirugía endoscópica nasosinusal, se asocia a un menor sangrado intraoperatorio que la dexmedetomidina.

El diseño del ensayo estaba orientado a demostrar la superioridad de la clonidina. A pesar de que el diseño era robusto, el anestesiólogo realizaba la asignación al azar y conocía el tratamiento a administrar, pudiendo ser esto considerado como un sesgo potencial, porque la hemorragia se evaluó a través de métodos subjetivos (escala de Boezaart, EVA). Sin embargo, estas escalas se han utilizado en estudios anteriores^{41,43,73,122} bajo condiciones similares y se consideraron adecuadas para nuestro estudio.

Las dosis utilizadas de ambos fármacos se seleccionaron en base a la revisión de la literatura de los artículos publicados. En el caso de la clonidina la dosis utilizada es la misma que la que utilizamos en un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación⁴³ en la que ya se probó su efectividad a esa dosis (1-1,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ endovenosos 20 minutos antes de iniciar la cirugía) al compararla con remifentanilo. La dosis de la dexmedetomidina utilizada es la posología indicada y autorizada en la ficha técnica estadounidense¹¹⁶, dado que hasta la fecha no está comercializada para esta indicación en nuestro medio. Por tanto, en las dosis de la dexmedetomidina, hemos incluido las referidas en la bibliografía según los resultados de la revisión realizada. Hemos seleccionado las posologías más favorables permitiendo la titulación según efecto y el rango más amplio de dosis descrito en los artículos donde la dexmedetomidina ha sido el fármaco evaluado^{103,105,106,125,126,127}. Así hemos garantizado que las condiciones eran óptimas para que la dexmedetomidina tenga la mejor eficacia resultando en un comparador activo creíble.

Los pacientes recibieron anestesia según los protocolos estandarizados de los centros donde se intervinieron a los pacientes. Consistió en una pauta de inducción balanceada basada en: propofol a dosis de 4 mg/Kg y fentanilo a dosis de 2-3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, a la que se añadía un relajante muscular no despolarizante a dosis ajustada por peso en función del fármaco empleado según preferencia del anestesiólogo (rocuronio, atracurio o cisatracurio), dexametasona 4mg como profilaxis de náuseas y vómitos, y opcionalmente podía emplearse midazolam según criterio clínico también del anestesiólogo. En todos los pacientes se realizó el mantenimiento con sevoflurane. Todos los pacientes recibieron profilaxis intraoperatoria con una dosis única de 1 g amoxicilina-ácido clavulánico o 300-600mg de clindamicina en caso de alergia a betalactámicos. No se administró ningún tratamiento antibiótico o anti-inflamatorio

preoperatorio. Por lo tanto, recibieron un tratamiento de base óptimo que refleja las recomendaciones anestésicas más habituales.

Para evitar los sesgos potenciales derivados del hecho que el anestesiólogo conocía la identidad del tratamiento, el estudio se diseñó con una variable principal dependiente del examen ciego externo por parte de un otorrinolaringólogo desconocedor de la identidad del fármaco administrado. Dicho evaluador externo evaluaba el campo quirúrgico en puntos de tiempo definidos a través de las grabaciones en video de las intervenciones quirúrgicas. Las evaluaciones externa e interna produjeron resultados parecidos, aunque las puntuaciones del cirujano que operaba han valorado más sangrado o peor visibilidad del campo quirúrgico que las realizadas por el evaluador externo. Esto se puede justificar porque el cirujano está evaluando mientras interviene al paciente, y aunque sea en un determinado tiempo definido cuando se realiza la valoración, lleva operando una hora y de forma inconsciente no evalúa sólo en ese momento, sino todo el intervalo de tiempo que lleva realizando la cirugía. Esto también explicaría las valoraciones más altas en la primera hora, quedando posteriormente una meseta y bajando el sangrado al final de la cirugía, cuando ya se ha retirado todo el tejido inflamatorio que ocupa las cavidades sinusales, lo que lleva a un menor sangrado quirúrgico, una mejor visibilidad del campo y una mayor satisfacción del cirujano.

En nuestro centro se intervienen anualmente aproximadamente 60 pacientes de CENS por rinosinusitis. De, estos, 96 fueron elegibles en un periodo de 21 meses según los criterios del estudio. Si asumimos proporcionalidad, en este periodo se habrían intervenido unos 105 pacientes, por lo que habría sido elegible un 91,4% de la población total.

En el ensayo clínico se incluyeron a 94 pacientes intervenidos de CENS electiva por presentar rinosinusitis crónica con o sin pólipos, de manera consecutiva durante un periodo de 21 meses. De los 96 pacientes elegibles sólo dos no participaron, pudiéndose considerar la muestra totalmente representativa de nuestra práctica clínica habitual. Los dos grupos incluidos son muy semejantes en sus características basales, lo que es coherente con una adecuada aleatorización. Todo ello sugiere una buena validez externa para nuestro centro, aunque la generalidad de los resultados a otros centros es desconocida.

La indicación más frecuente para la realización de la cirugía endoscópica fue la rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal y, dentro de este grupo, más del 50% correspondían a poliposis severas. Las poliposis fueron clasificadas como grado III o IV, al mismo tiempo que la escala de Lund-Mackay nos daba unas puntuaciones relativamente altas, al obtenerse unos valores medios superiores a 13, pudiendo justificar ambas características nuestros resultados de mayor sangrado respecto a otros estudios.

Los dos grupos fueron comparables en cuanto al grado de patología, siendo, en ambos grupos, pacientes de alta complejidad quirúrgica y estas particularidades son factores reconocidos de riesgo para que aparezca sangrado intenso durante la CENS^{117,143,144}.

El hecho de que la población incluida en el estudio mostrase un alto riesgo de sufrir un aumento del sangrado intraoperatorio, confirma que fue apropiada para la evaluación de la eficacia de los α_2 agonistas como hipotensores y descarta que la ausencia de diferencias se deba a una menor gravedad e intensidad del sangrado que impediría distinguir diferencias relevantes entre los fármacos.

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico no han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos α_2 agonistas en la variable principal del estudio (proporción de pacientes con valor promedio de la escala de Boezaart >2 determinada por el evaluador externo) cuyos resultados han sido idénticos en ambos grupos.

Es posible que hubiésemos encontrado diferencias significativas entre los tratamientos si el tamaño de la muestra hubiese sido más grande, pero el diseño del estudio se basó en la detección de una diferencia cuya magnitud se definió como relevante a priori. Considerando que se realizó un cálculo del tamaño muestral adecuadamente dimensionado para garantizar un poder del 80%, es posible que la ausencia de diferencias se deba al azar, aunque la protección del estudio frente al riesgo de que esto ocurriese suele considerarse como aceptable en ensayos clínicos.

Tampoco ha habido diferencias estadísticamente significativas en el análisis de los valores de la media de sangrado en tiempos quirúrgicos predeterminados en dos escalas subjetivas, la escala de Boezaart y la escala visual analógica, evaluadas por el

cirujano y por un evaluador externo, pero la dexmedetomidina parece tener tendencia a obtener mejores resultados que la clonidina cuando estudiamos estas variables. Con la escala EVA ya hemos visto que se aprecia gráficamente un menor sangrado al utilizar dexmedetomidina (valores en torno al 2,5), frente a la clonidina (valores medios de sangrado en torno al 3), tanto para el cirujano como para el revisor externo.

El hecho de que las dos escalas subjetivas de sangrado evaluadas tanto por el revisor externo como por el cirujano sigan la misma tendencia en el tiempo, da consistencia y coherencia a estas variables secundarias, dando validez interna a los resultados.

Tampoco se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables analizadas en el estudio, como los volúmenes de líquido aspirado, la pérdida de sangre según la fórmula de corrección de Hb en el aspirado, los tiempos de duración de la anestesia y de la cirugía, las complicaciones peroperatorias y postoperatorias, la necesidad de revisión quirúrgica ni en la necesidad de prolongación del tiempo de ingreso hospitalario. Tal como ocurría con las variables anteriores, la misma tendencia aparece con la dexmedetomidina, obteniendo unas cifras menores.

El hecho de que los resultados hayan sido similares y consistentes con distintas variables y mediante evaluaciones realizadas por distintos investigadores proporciona credibilidad y coherencia a los resultados.

Únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en uno de los parámetros hemodinámicos medidos, la determinación de la frecuencia cardiaca realizada a los 30, 45, 60 y 75 minutos del inicio de la cirugía (grupo clonidina 68.48, 70.30, 71.49 y 70.51 lpm respecto a grupo dexmedetomidina 61.34, 61.67, 62.37 y 63.68 lpm). Estas diferencias según la valoración clínica de los investigadores anesthesiólogos, no tienen una relevancia clínica desde el punto de vista hemodinámico ni de seguridad, ni se considera que pudiese relacionarse con un menor sangrado quirúrgico. Estas diferencias sugieren que dexmedetomidina indujo más bradicardia que clonidina, lo cual puede estar en relación con las diferencias en la selectividad α_2 de ambos fármacos. No obstante, ninguno de los puntos observados mostró valores promedio inferiores a 60, que indicarían un problema de seguridad intraoperatorio. Por lo tanto, la importancia clínica de estas diferencias es incierta y probablemente irrelevante de cara a la selección de uno u otro fármaco.

Teniendo en cuenta que el sangrado medio del volumen recogido en el aspirador durante las CENS comunicado en la literatura oscila entre 200 y 300 mL^{43,105,106,120,121,127,128,145}, nosotros registramos medias de 468,93 mL con clonidina y 363,40 mL con dexmedetomidina, en el volumen aspirado sin corregir. Al no estar corregido, el volumen aspirado depende de la cantidad de suero que se haya utilizado para lavar el campo quirúrgico. Aunque aparentemente se podría deducir que se hicieron lavados más copiosos en clonidina, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Para ajustar por este posible efecto, también se calculó la pérdida de volumen de sangre, por la fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, utilizando una media de la hemoglobina pre y postoperatoria¹¹⁸. Las cifras de volumen fueron algo más altas que los volúmenes más altos de sangrado comunicados por Ahn y cols, resultados que se podrían justificar porque nuestra población tiene de partida más riesgo de sangrado que las referidas en los ensayos publicados^{43,105,106,120,121,127,128,145}.

Cuando se quiere conseguir una anestesia hipotensora la presión arterial media basal del paciente se ha de reducir en un 30% o bien la presión arterial media se ha de mantener entre 55-70 mmHg^{73,74,146,147}. Nuestros resultados mantienen unos valores de presiones arteriales medias, entre 45 y 71 mmHg, con una estabilidad hasta los 150 minutos de cirugía. A partir del minuto 150 de cirugía, las cifras tensionales en el grupo dexmedetomidina comienzan a caer, 5 mmHg en este caso, y 18 mmHg en el caso de la clonidina desde los 165 minutos de cirugía. En esta última determinación, a los 180 minutos, sólo había 2 pacientes en el grupo clonidina y uno en el grupo dexmedetomidina, debido a que la mayoría de nuestros casos, fueron cirugías de duración inferior a 3 horas. Por lo tanto, pueden considerarse representativas solamente las dos primeras horas de seguimiento.

La medición de los valores medios de la presión arterial media a los 180 minutos es de 53 mm Hg en el grupo clonidina y a 45 mm Hg en el dexmedetomidina, resultados un poco sorprendentes, aunque poco valorables y de difícil interpretación dado que sólo han afectado a tres pacientes. En estudios previos que han determinado los parámetros hemodinámicos al utilizar α_2 agonistas^{43,124,125}, hay un aumento de la presión arterial media a partir de las 2 horas de cirugía. Los autores la justificaban por la posible pérdida de efecto de la dosis única de clonidina pasadas dos horas o a la activación retardada de los receptores α_1 que se observa cuando se administran altas

dosis de clonidina. Este efecto farmacológico fue descrito en los estudios de caracterización farmacodinámica de la clonidina, y también a partir de descripciones de efectos adversos clínicos tras sobredosificación aguda con ella. Por tanto, siguiendo esta justificación farmacológica, los cambios hemodinámicos al final de la intervención quirúrgica que nosotros también hemos observado a partir de los 135 minutos de cirugía, podrían tanto reflejar una activación transitoria y dependiente del tiempo de los receptores α_1 ^{130,148} como la finalización del efecto farmacológico transcurridas dos horas de las dosis de carga.

Obtener una bradicardia relativa (por debajo de los 60 latidos por minuto) e hipotensión controlada (manteniendo una presión arterial media de 55-70 mmHg) consigue una mejoría en el campo operatorio^{73,74} pero puede suponer un riesgo mayor para el paciente durante la CENS. En nuestra serie en ninguna valoración realizada cada 15 minutos, entre el inicio de la cirugía y el final, se consiguen unas medias inferiores a 60 mmHg ni con la clonidina ni con la dexmedetomidina. A pesar de que ambos fármacos producen bradicardia, la frecuencia cardíaca en nuestra serie no ha mostrado ninguna determinación media por debajo de 60 pulsaciones/minuto. Por lo tanto han sido fármacos seguros en nuestro ensayo, pero es posible que se hayan utilizado a dosis de intensidad submáxima. Eso podría explicar resultados de sangrado algo más elevados en ambos grupos que en estudios previos^{43,122}.

Las diferencias farmacológicas entre clonidina y dexmedetomidina sugerían que podrían actuar de manera diferente, pero nuestros resultados sugieren que es poco probable que sean distintos.

Sin embargo, en otros estudios en los que se comparan estos dos fármacos suministrados vía endovenosa o utilizando otras vías, se ha observado que la dexmedetomidina obtiene mejores resultados.

El único ensayo publicado que comparaba clonidina versus dexmedetomidina por vía endovenosa en CENS, mostró diferencias significativas entre ambos fármacos a favor de la dexmedetomidina que proporcionó mayor hipotensión y analgesia, y con ello un menor sangrado quirúrgico y una mayor satisfacción de los cirujanos¹²⁵. Este estudio se publicó en 2016, momento en el que nosotros habíamos ya iniciado el reclutamiento de pacientes que se inició en noviembre de 2015. Este trabajo compara la eficacia de los bolos preoperatorios individuales de ambos medicamentos para lograr la anestesia

hipotensora, y solo evalúa secundariamente sus efectos sobre sangrado quirúrgico o la visibilidad en el campo. El estudio se enfoca en los problemas cardiovasculares y resultados anestésicos, y no detalla los criterios de inclusión que son relevantes para interpretar los datos en sangrado quirúrgico, como el grado de poliposis, o si la cirugía fue unilateral o bilateral. Además, el programa de dosificación de dexmedetomidina es diferente del utilizado en otros ensayos, no manteniendo una perfusión de dexmedetomidina peroperatoria. Por eso nuestro estudio es más adecuado para responder a nuestra hipótesis de trabajo y resultó relevante realizarlo.

También se han comparado estos dos fármacos en un estudio reciente¹⁴⁹, en pacientes intervenidos de hipófisis por vía transnasal transesfenoidal, siendo éste un abordaje endoscópico nasosinusal. Se utilizó la clonidina por vía oral a dosis de 200µg 90 minutos antes de la cirugía y la dexmedetomidina por vía endovenosa en una dosis de carga de 200µg 10 minutos previos a la cirugía y manteniendo después una perfusión continua de 0,5 µg/Kg/hora. Los autores informan que, en esta cirugía existe una fluctuación de los parámetros hemodinámicos, por un mayor estrés adrenérgico que produce taquicardia e hipertensión. Ello se debe a los diferentes estímulos nocivos como son la colocación del taponamiento nasal con adrenalina, la colocación del espéculo nasal o la disección del esfenoides y de la silla turca. Aquí la dexmedetomidina consigue mejor estabilidad hemodinámica, en las diferentes etapas del procedimiento que la clonidina.

En otro estudio previo, Chiruvella y cols. también habían observado estos resultados cuando se comparaban la dexmedetomidina y la clonidina en colecistectomías laparoscópicas. Observaron que la dexmedetomidina endovenosa fue más efectiva que la clonidina endovenosa en atenuar la respuesta hemodinámica en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general¹⁵⁰. Estos autores comparan nuevamente estos fármacos como adyuvantes analgésicos en histerectomías tras anestesia epidural y concluyen que dexmedetomidina es un mejor adyuvante neuroaxial en comparación con la clonidina para proporcionar una analgesia postoperatoria manteniendo unos parámetros cardiorrespiratorios estables¹⁵¹.

Sin embargo, en el estudio de Taittonen y cols.¹⁵² realizado hace más de 10 años se observó que tanto la clonidina como la dexmedetomidina disminuyeron el consumo perioperatorio de oxígeno de manera efectiva, pero sin encontrar diferencias en el

perfil hemodinámico. En este trabajo se evaluaban los efectos de la premedicación con clonidina y dexmedetomidina sobre el consumo de oxígeno perioperatorio y los parámetros hemodinámicos en pacientes que se habían sometido a diversos procedimientos quirúrgicos de cirugía plástica. Los pacientes fueron premedicados con clonidina 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eV, dexmedetomidina 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eV o solución salina.

En nuestra revisión sistemática realizada, no hemos considerado incluir otras vías de administración de los α_2 agonistas, pero tenemos que añadir, que la administración intranasal de dexmedetomidina como vasoconstrictor tópico en un ensayo clínico reciente¹⁵³ ha demostrado mejorar la visibilidad del campo quirúrgico en CENS y disminuir el sangrado quirúrgico al compararlo con placebo. Los autores concluyen que 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de dexmedetomidina administrados 15 minutos antes de la inducción, reducen el volumen del sangrado quirúrgico y obtienen mejores puntuaciones en la escala de Boezaart que placebo.

En los estudios analizados en la revisión sistemática sobre la clonidina como α_2 agonista, los porcentajes de sangrado superior a 2 en la escala de Boezaart variaban desde el 9% obtenido por Wawrzyniak¹²² al 63% obtenido por Jiwanmall¹²⁸. Teniendo en cuenta que en nuestro ensayo el resultado ha sido de un 42,6%, es el segundo estudio con mayor porcentaje de sangrado superior a 2 en la escala de Boezaart.

6.3. Limitaciones del ensayo clínico

Encontramos resultados distintos dentro de nuestro mismo grupo de trabajo que ha seguido esta línea de investigación. En el ensayo clínico previo realizado en nuestro centro hace unos años, en el que se comparaba la clonidina con el remifentanilo, la proporción de pacientes con una media de sangrado superior a 2 en la escala de Boezaart valorada por el evaluador externo cuando el fármaco utilizado fue la clonidina, fue de un 18,2%. Sin embargo, en el estudio presente esta cifra ha resultado ser de un 42,6%. Ambos estudios han sido realizados en la misma población y estas diferencias se podrían explicar por el mayor grado de pacientes con poliposis severa y la existencia de una mayor lista de espera quirúrgica que ha ido aumentando con los años. No se puede excluir que los pacientes tuviesen un grado más alto de patología en el momento de la cirugía que en el momento de la inclusión en el estudio, con un

mayor grado de patología y riesgo de sangrado intenso, como sugieren los valores de la escala de Lund-Mackay algo mayores en el estudio presente respecto al anterior. De todos modos, los resultados de sangrado con la escala de Boezaart dicotomizada evaluada por el evaluador externo y por el cirujano siguen siendo mejores en nuestro estudio, para ambos α_2 agonistas, que cuando se utilizó el remifentanilo en nuestro estudio previo, siendo el % de sangrado superior a 2 de un 52% tras evaluación externa y de un 60% cuando evaluaba el cirujano.

Se intentó realizar un ensayo clínico muy pragmático, que interfiriera muy poco en el acto quirúrgico y por tanto maximizar la validez externa. Por esta razón contiene pocas variables analizadas, y todas ellas están muy orientadas hacia el objetivo principal de comparar el sangrado quirúrgico. Nuestra hipótesis de partida era la superioridad de la clonidina respecto de la dexmedetomidina, respecto al control del sangrado quirúrgico. Partíamos de un estudio previo que comparaba clonidina con remifentanilo. Entonces sólo el 18,2% de los pacientes tratados con clonidina presentaron un sangrado superior a 2 en la escala de Boezaart, tras valoración por el evaluador externo. Calculamos que un tamaño de muestra que permitiese detectar diferencias del 35% o superiores en el sangrado >2 en la escala de Boezaart del 15% en clonidina y un 40% en dexmedetomidina, las cuales se consideraron como clínicamente relevantes. Sin embargo, en nuestros resultados no hemos observado diferencias significativas, y concluimos que, si existieran diferencias, éstas serían menores a lo inicialmente previsto y, por lo tanto, no relevantes según nuestros criterios definidos a priori. Una limitación importante es que podríamos haber diseñado un estudio de no inferioridad, en cuyo caso podríamos haber descartado diferencias consideradas de importancia clínica, y haber concluido equivalencia terapéutica entre los tratamientos.

No obstante, el diseño del estudio no previó que los dos fármacos pudieran conducir a los mismos resultados y, de ahí que, no podemos concluir su equivalencia, y sólo podemos decir que no hemos visto las diferencias significativas esperadas entre un fármaco y otro.

Respecto a las variables subjetivas del estudio que evalúan el sangrado del campo quirúrgico, actualmente no existe en la literatura ninguna definición de cuál es la mejor escala para valorar el sangrado quirúrgico en CENS, utilizándose en los trabajos mayoritariamente escalas subjetivas, como la de Boezaart. Nosotros tampoco

sabríamos definir cuál es mejor para evaluar un sangrado quirúrgico. Se eligió como la variable principal, la proporción de pacientes con valor promedio de la escala de Boezaart >2 determinada por el evaluador externo, porque se consideró la mejor para resumir los resultados del estudio y la más ciega. Se recogió más de una variable para medir el sangrado, para disponer de diversas variables secundarias que permitieran la comparación con otros estudios que habían utilizado variables diferentes al nuestro y para poder describir con mayor detalle los resultados del estudio midiendo con escalas más desglosadas que nos han permitido explicar con detalle los resultados observados y darle validez interna al proyecto.

En nuestro ensayo, la escala visual analógica ha mostrado unos valores con mayor dispersión, que podrían indicar mayor sensibilidad a pequeños cambios en la intensidad del sangrado que la escala de Boezaart, aunque tampoco ha permitido detectar diferencias estadísticamente significativas hacia uno de los fármacos. Al medir con esta escala cuantitativa que va de 0 a 10, todas las medias de nuestros resultados están entre dos y tres, excepto una media de valoración a los 180 minutos de cirugía de 1,5, realizada por el evaluador externo, y que corresponde a un único paciente. Estos resultados se corresponden con una visión buena del campo quirúrgico y una impresión subjetiva de un sangrado leve. Sin embargo, cuando se valora con la escala categórica de Boezaart, que comprende valores de 0 a 5, en la que también los resultados de las medias están entre dos y tres en ambos grupos, estamos discerniendo entre un sangrado leve pero que requiere aspiración ocasional, sin amenazar el campo quirúrgico y un sangrado leve pero que sí requiere aspiración frecuente, dado que este sangrado amenaza el campo quirúrgico. En este sentido, la escala de Boezaart aporta el valor añadido, respecto a la EVA, de la interpretación clínica de la visibilidad en términos de interferencia con la cirugía y creemos que, por lo tanto, fue una buena elección en el diseño. Una incoherencia observada entre la escala de Boezaart y la EVA es la resultante de clasificar como intensos los valores >2 en la escala de Boezaart se consideran leves cuando son valorados con la escala visual analógica. El hecho de haber tenido más sangrados copiosos de los esperados en nuestra población ha hecho que probablemente la escala de Boezaart no haya sido lo bastante sensible para distinguir los fármacos al aumentar la proporción de sangrado >2 .

A partir de esta observación nos planteamos si deberían hacerse estudios para comparar y validar estas escalas de valoración del sangrado para poder hacer estudios futuros con la más válida, independientemente del grado de sangrado y así obtener resultados más comparables entre diferentes estudios.

No hemos utilizado ninguna escala de satisfacción del cirujano que hubiese sido interesante realizar, así como la del ayudante en quirófano, ya que éste está viendo la cirugía en tiempo real, pero no está sometido al estrés que sufre el cirujano.

La razón fundamental de usar α_2 agonistas para evitar un sangrado intenso en cirugía endoscópica nasosinusal, se basa en el efecto hipotensor de estas drogas, que resulta de la estimulación de receptores α_2 adrenérgicos en el sistema nervioso central. La estimulación adrenérgica α_2 induce hipotensión como parte de la respuesta de regulación homeostática al estrés adrenérgico, pero también produce un efecto sedante, que es deseable para la anestesia adyuvante y se ha informado que puede reducir los requerimientos analgésicos intra y postoperatorios ^{139,140}.

A diferencia de los opioides y de otros agentes utilizados para la anestesia hipotensora, la hipotensión mediada por α_2 agonistas no es el resultado de efectos periféricos, y no induce una vasodilatación sustancial del tejido, limitando así el sangrado de la mucosa durante la cirugía.

Se ha demostrado en diferentes estudios, que la dexmedetomidina reduce intraoperatoria y postoperatoriamente los requerimientos de opioides y las puntuaciones de intensidad del dolor en las escalas de dolor realizadas por los pacientes ^{154,155} a la vez que también se ha demostrado que, disminuyendo la concentración mínima alveolar de los anestésicos volátiles y los requerimientos de opioides intraoperatorios, puede disminuir la incidencia de la aparición de náuseas y vómitos sin afectar los tiempos de recuperación de la anestesia ¹⁵⁶.

Por todo ello, la sedación del paciente hubiese sido un parámetro importante a incluir en nuestro ensayo clínico. No lo consideramos como objetivo del estudio dado que no hemos medido la sedación postoperatoria, pero si hemos tenido la sensación subjetiva de que el efecto más sedante ya conocido de la dexmedetomidina podría haber causado que los pacientes estuviesen más tiempo en la sala de reanimación postquirúrgica. Si bien esta percepción no se sustenta en dato alguno y requeriría de

evaluación específica, cabe destacar que no hemos observado ningún efecto sobre los días de ingreso hospitalario ni sobre las necesidades de medicación postoperatoria para mantener el paciente sin dolor postoperatorio, que habría sido interesante evaluar.

Tampoco hemos visto efectos sobre las complicaciones. Esto es coherente con la ausencia de diferencias intraoperatorias, si bien las complicaciones no son exclusivamente consecuencia de un mayor sangrado o de tener un mejor campo quirúrgico, y otras variables, podrían haberse modificado de manera diferencial por uno u otro fármaco. Como hemos señalado anteriormente, estas no se recogen generalmente en los estudios analizados y, por tanto, no se ha establecido la importancia que puede tener en el pronóstico de un paciente la visibilidad que el cirujano tiene cuando está interviniendo a un paciente de CENS.

Por otro lado, tampoco hemos medido la satisfacción del paciente cuando se ha utilizado un fármaco u otro, lo cual hubiese sido un parámetro fácil de conseguir mediante una encuesta de satisfacción postoperatoria.

En resumen, la clonidina, hipotensor α_2 agonista adrenérgico, cambió hace 9 años nuestra percepción subjetiva de sangrado en cirugía endoscópica, y su incorporación a la anestesia fue una mejora en nuestra práctica clínica habitual. Quisimos objetivar nuestra impresión de obtener un campo quirúrgico más limpio, una cirugía más fácil y de menor duración, frente a otros fármacos que eran los habituales en nuestro hospital. Una vez demostrada la superioridad de la clonidina versus remifentanilo en un trabajo previo, nuestra segunda hipótesis de que la clonidina era superior al otro α_2 agonista no se ha podido confirmar, por tanto, no podemos recomendar un α_2 agonista por encima de otro atendiendo a criterios de eficacia, por lo que otro tipo de criterios como la mayor comodidad y el menor coste pueden ser más importantes a la hora de su elección.

Existe una diferencia en los costes de adquisición de ambos fármacos, ya que la clonidina es 20 veces más barata que la dexmedetomidina. Además, el hecho de no estar la dexmedetomidina aprobada hasta la fecha en España para su utilización como adyuvante anestésico en CENS, y la muy larga experiencia de uso de clonidina, nos llevaría a concluir en ausencia de evidencias de superioridad de un fármaco frente al otro, que sería más oportuna la utilización generalizada de clonidina. Por otra parte,

este fármaco está incorporado desde hace 9 años en el arsenal terapéutico peroperatorio de nuestro hospital para cirugía endoscópica. La mayor parte de los anestesiólogos con los que trabajamos, la utilizan actualmente en nuestro centro y la han introducido en sus pautas anestésicas habituales y en muchas más cirugías, no sólo en CENS.

Por todo ello, nos consideramos satisfechos y consideramos que nuestro trabajo de estos años ha aportado un beneficio al cirujano, al anestesiólogo, a la institución y, por supuesto, al paciente.

7. Conclusiones

- Se ha realizado una revisión sistemática de los agonistas α_2 adrenérgicos que demuestra la evidencia disponible en la eficacia de estos fármacos como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal, particularmente en el control de sangrado, calidad del campo quirúrgico y duración de la cirugía y anestesia.
- Se han analizado trece ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los α_2 agonistas como adyuvantes anestésicos en cirugía endoscópica nasosinusal, concluyendo que los α_2 agonistas reducen el sangrado intraoperatorio y mejoran la calidad del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica, aunque la duración promedio de la cirugía no disminuye y la información es insuficiente para concluir si esto puede reducir las complicaciones quirúrgicas y las posibles diferencias en la aparición de efectos adversos.
- Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, abierto para el anestesista y cirujano, con evaluación ciega por terceros, destinado a comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) en pacientes con un riesgo relativamente alto de intenso sangrado del campo quirúrgico, que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en un α_2 agonista, clonidina o dexmedetomidina, mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el sangrado del campo quirúrgico, según la evaluación realizada con la escala de Boezaart modificada del sangrado del campo quirúrgico, por un investigador externo a la intervención quirúrgica y desconocedor del tratamiento asignado, al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina con aquellos que incluían dexmedetomidina, asignados ambos de manera aleatoria.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mililitros (mL), según la fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo con clonidina o con dexmedetomidina.

- No se han observado diferencias estadísticamente significativas al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina, en comparación con aquellos que incluían dexmedetomidina, según asignación aleatoria, en el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS, mediante la estimación de la intensidad de sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas (Boezaart modificada, Boezaart y EVA), evaluadas por el cirujano que realiza la intervención.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina, en comparación con aquellos que incluían dexmedetomidina, según asignación aleatoria, en el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS, mediante la estimación de la intensidad de sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas (Boezaart y EVA), evaluadas por el evaluador externo.
- Se han observado diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y clonidina en determinaciones puntuales en los primeros 75 minutos de intervención, con frecuencias cardíacas significativamente menores en dexmedetomidina, de relevancia clínica incierta.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la duración de la cirugía CENS y de la anestesia correspondiente a pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o dexmedetomidina.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones peroperatorias ni postoperatorias (sangrado copioso, hematoma o enfisema orbitario, fístula de LCR, etc.) en la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el alta del paciente tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- En base a los resultados observados, no se pueden concluir diferencias significativas entre clonidina y dexmedetomidina en cuanto a su eficacia o seguridad como tratamiento adyuvante anestésico hipotensor en la CENS destinado a mejorar las condiciones de visibilidad del campo quirúrgico.

8. Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European positionpaper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005; 18:1-87.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012 Mar; 50(1):1-12.
3. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics.* 2007 Jun; 119 (6): e1408-412.
4. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137: S1-S31.)
5. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Documenton Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 2 1 Suppl 1:1-58.
6. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1994; 15(2):85-98.
7. Crampette L, Serrano E, Klossek JM, Rugina M, Rouvier P, Peynegre R, Bebear JP, Stoll D. [French multicenter prospective epidemiologic study (ORL Group) of allergic and lung diseases associated with nasal polyposis]. *Rev LaryngolOtolRhinol (Bord)* 2001; 122:231-6.
8. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:186-192.
9. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, Guerra F. Allergenicprofileof nasal polyposis. *J InvestigAllergol Clin Immunol* 2009; 19:110-116.
10. Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, Veral A, Sebik F, Karci B, Kabakci T. Allergy as anetiologic factor in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:234-7.

11. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A crosssectional, case control study. *Allergy*. 2005; 60:233-7.
12. Settipane GA, Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977; 59:17-21.
13. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin- Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16(3):432-6.
14. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:5-13.
15. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, Perrahia M, Rouvier P, Peynegre R. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORL group experience. *Rhinology* 2002; 40:75-79.
16. Toledano Muñoz A, HPC, Navas Molinero C, García Simal M, Navarro Cunchillos M, Galindo Campillo AN. Estudio epidemiológico en pacientes con poliposis nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008; 59:438-443.
17. Papón JF, Coste A, Gendron MC, Cordonnier C, Wingerstmann L, Peynegre R, Escudier E. HLA-DR and ICAM-1 expression and modulation in epithelial cells from nasal polyps. *Laryngoscope* 2002; 112:2.067-2075.
18. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257:137-9.
19. Molnar-Gabor, E, Endreffy, E, Rozsasi, A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110:422-5.
20. Zhang, N, Holtappels, G, Claeys, C, Huang, G, van Cauwenberge, P, Bachert, C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006; 20:445-450.
21. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128(6):682-686.
22. Ogawa H. A possible role of aerodynamic factors in nasal polyp formation. *Acta Otolaryngol* 1986; 430: 18-20.
23. Sasaki Y, Nakahara H. Innervation of human nasal polyps. *Rhinology* 1985; 23: 195-199.

24. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Fernández MD, Picado C. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 7: 607-615.
25. Allen JS, Eisma R, La Freniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann OtolRhinolLaryngol* 1998; 107: 416-420.
26. Roca-Ferrer J, Pérez-González M, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Pujols L, Alobid I, Mullol J, Picado C. Low prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in nasal mucosa fibroblasts of aspirin intolerant asthmatics. *Respirology*. 2013 May;18(4):711-717.
27. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-614.
28. Ebbens FA1, Georgalas C, Rinia AB, van Drunen CM, Lund VJ, Fokkens WJ. The fungal debate: where do we stand today? *Rhinology*. 2007 Sep; 45(3):178-89.
29. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 993- 996.
30. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 1-18.
31. Neuhaus RW. Orbital complications. Secondary to endoscopic sinus surgery. *Ophthalmology* 1990; 97:1512-1528.
32. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 47: 63-76.
33. Ortega P, Gomez-Ullate J, Garcia-Polo J. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal. En: Bernal M, Masegur H, Ademá JM, Sprekelsen C, Moina M, Fabra JM. *Cirugía endoscópica nasosinusal básica y avanzada*. Grafiques Alzamora, Girona 2001; 257-272.
34. Lazar RH, Younis RT, Long TE. Functional endonasal sinus surgery in adult and children. *Laryngoscope* 1993; 103: 1-5.
35. Babin E, Moreau S, De Rugy MG, et al. Anatomic variations of the arteries of the nasal fossa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128 (2):236-239.
36. Widdicombe J. Microvascular anatomy of the nose. *Allergy*. 1997;52 (40 Suppl):7-11.

37. Corboz MR, Rivelli MA, Varty L, et al. pharmacological characterization of postjunctional alpha-adrenoceptors in human nasal mucosa. *Am J Rhinol*. 2005 Sep-Oct;19 (5):495-502.
38. Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21 (3):442-8.
39. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2011 Dec; 121(12):2684-701.
40. Fromme GA, MacKenzie RA, Gould AB Jr, Lund BA, Offord KP. Controlled hypotension for orthognathic surgery. *Anesth Analg*. 1986 Jun; 65(6):683-686.
41. Boezaart A, Van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside and esmolol induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J. Anaesth* 1995; 42:373-376.
42. Wormald PJ. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. *Cirugía endoscópica sinusal*. 2ª ed. Australia, 2010. p.8.
43. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-Sprekelsen M. A randomized double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanil-based hypotensive anesthesia. *Rhinology*. 2015 Jun;53(2):107-15.
44. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitus. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183-4.
45. Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. *Ann OtolRhinolLaryngol*. 2006 Jul;115(7):490-4.
46. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
47. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007; 20:1-136.
48. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *Am J RhinolAllergy*. 2010 Jul-Aug;24(4):306-9.
49. Sargi Z, Casiano R. Endoscopic sinus surgery in patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy. *Am J Rhinol*. 2007 May-Jun;21(3):335-8.

50. Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, Lasne D, Leys D, Mismetti P; French Society of Anesthesiology and Intensive Care. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001—summary statement. *Can J Anaesth*. 2002 Jun-Jul;49(6): S26-35.
51. Norred CL. Complementary and alternative medicine use by surgical patients. *AORN J*. 2002 Dec;76(6):1013-21.
52. Kaye AD, Kucera I, Sabar R. Perioperative anesthesia clinical considerations of alternative medicines. *Anesthesiol Clin North America*. 2004 Mar;22(1):125-39.
53. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):208-16.
54. Dinehart SM, Henry L. Dietary supplements: altered coagulation and effects on bruising. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31(7 Pt 2):819-26.
55. Shao H, Kuang LT, Hou WJ, Zhang T. Effect of desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2015 Apr 17; 15:53.
56. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M, Wilkinson D, Britton BJ, Friend PJ. Role of the reverse Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Mar;393(2):195-8.
57. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008 Sep;118(9):1687-91.
58. Van Hasselt CA, Low JM, Waldron J, Gibb AG, Oh TE. Plasma catecholamine levels following topical application versus infiltration of adrenaline for nasal surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1992 Aug;20(3):332-6.
59. Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor LV, Witterick I. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118 (7):1275-81.
60. Benjamin E, Wong DK, Choa D. 'Moffett's' solution: a review of the evidence and scientific basis for the topical preparation of the nose. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Dec;29 (6):582-7.
61. Wormald PJ, Athanasiadis T, Rees G, Robinson S. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005 May-Jun;19(3):288-92.

62. Valdes CJ, Al Badaai Y, Bogado M, Samaha M. Does pterygopalatine canal injection with local anaesthetic and adrenaline decrease bleeding during functional endoscopic sinus surgery? *J Laryngol Otol*. 2014 Sep;128(9):814-7.
63. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Oct;135(10):1005-9.
64. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. *Br J Surg*. 2008 Oct;95(10):1197-225.
65. Stangerup SE, Dommerby H, Siim C, Kemp L, Stage J. New modification of hot-water irrigation in the treatment of posterior epistaxis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jun;125(6):686-90.
66. Gan EC, Alsaleh S, Manji J, Habib AR, Amanian A, Javer AR. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Nov;4(11):877-84.
67. Pundir V, Pundir J, Georgalas C, Fokkens WJ. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery. A systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2013 Dec;51(4):291-7.
68. Jahanshahi J, Hashemian F, Pazira S, Bakhshaei MH, Farahani F, Abasi R, Poorolajal J. Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple blind randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014 Aug 18;9(8): e104477.
69. El Shal SM, Hasanein R. Effect of intravenous tranexamic acid and épsilon aminocaproic acido on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2015; vol 31 (1); pag 1-7.
70. Nuhi S, Goljanian Tabrizi A, Zarkhah L, Rashedi Ashrafi B. Impact of Intravenous Tranexamic Acid on Hemorrhage During Endoscopic Sinus Surgery. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015 Sep;27(82):349-54.
71. Kaplan A, Crosby GJ, Bhattacharyya N. Airway protection and the laryngeal mask airway in sinus and nasal surgery. *Laryngoscope*. 2004 Apr;114 (4):652-5.
72. Nekhendzy V, Lemmens HJ, Vaughan WC, Hepworth EJ, Chiu AG, Church CA, Brock-Utne JG. The effect of deliberate hypercapnia and hypocapnia on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery. *AnesthAnalg*. 2007 Nov;105(5):1404-9.

73. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005 Sep-Oct;19(5):514-20.
74. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2004 Jun ;114(6):1042-6.
75. Miłośki J, Zielińska-Bliźniewska H, Golusiński W, Urbaniak J, Sobański R, Olszewski J. Effects of threedifferenttypes of anaesthesia on perioperativebleeding control in functionalendoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Jul;270(7):2045-50.
76. DeConde AS, Thompson CF, Wu EC, Suh JD. Systematic review and meta-analysis of total intravenous anesthesia and endoscopic sinus surgery. *Int ForumAllergyRhinol*. 2013 Oct ;3(10):848-54.
77. Durmus M, But AK, Dogan Z, Yucel A, Miman MC, Ersoy MO. Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 May;24(5):447-53.
78. Elsharnouby NM, Elsharnouby MM. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006 Jun;96(6):727-31.
79. Okuyama K, Inomata S, Toyooka H. The effects of prostaglandin E1 or oral clonidine premedication on blood loss during paranasal sinus surgery. *Can J Anaesth*. 2005 May;52(5):546-7.
80. Jacobi KE, Böhm BE, Rickauer AJ, Jacobi C, Hemmerling TM. Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth*. 2000 May;12(3):202-7.
81. Srivastava U, Dupargude AB, Kumar D, Joshi K, Gupta A. Controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery: comparison of esmolol and nitroglycerine. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Aug;65(Suppl 2):440-4. doi: 10.1007/s12070-013-0655-5.
82. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J RhinolAllergy*. 2011 Nov-Dec; 25(6): e208-11.
83. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee AR. Re: Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13:319-320.

84. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9a Ed. Capítulo 10: Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. p.854.
85. Motulsky HJ, Insel PA: Radioligand binding to adrenergic receptors in humans. In Zieger MG: Lake CR (eds): Norepinephrine, p 71, Baltimore. Williams & Wilkins 1984.
86. Lawson N: Catecholamines: The first messengers. In Bailliere's Clinical Anesthesiology, vol 8. London Bailliere Tindall, 1994; Rrys-Roberts C: Structure and function of adrenoceptors. In Skarvan K (ed): Vasoactive Drugs, vol 8. Bailliere's Clinical Anesthesiology, London, Bailliere Tindall, 1994.
87. Vanhoutte PM, Flavahan NA: The heterogenicity of adrenergic receptors. In Szabadi E, Bradshaw CM, Nohovski SR (eds): Pharmacology of Adrenoreceptors: An overview. J Mol Cell Cardiol 18: 1, 1986.
88. Moss J, Renz CL. The autonomic nervous system. En: Miller RD, ed. Anesthesia Philadelphia: Churchill Livingstone 2000, p.523-77.
89. Kable JW, Murrin LC, Bylund DB. In Vivo Gene Modification Elucidates Subtype-Specific Functions of α_2 - adrenergic Receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 293:1-7
90. Maze A, Scheinin M: Molecular pharmacology of α_2 adrenergic receptors. *Anesth Pharmacol Rev* 1: 233, 1993.
91. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, *et al.* Substitution of a mutant α_2A -adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:9950-9955.
92. Lawson NW, Johnson JO. Autonomic nervous system physiology and pharmacology. En *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006. p275-333)
93. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12 Ed. Capítulo 12: Agonistas y antagonistas adrenérgicos.
94. Clarke KW, Hall LW. "Xylazine"--a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec*. 1969 Nov 8;85(19):512-7.
95. Summary of Product Characteristics: Catapres Ampoules. Boehringer Ingelheim Limited, UK (05/08/2011), consultada en <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/283/SPC/> , el 6 de octubre del 2014.
96. Chrysostomou C, Schmitt CG – Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4:619-627.

97. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009; 25:451-469.
98. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008; 76:335-339.
99. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 457- 461.
100. Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.
101. Penttilä J, Helminen A, Anttila M et al. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82:359-362.
102. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:741-745.
103. Bayram A, Ulgey A, Gunes I, Ketenci I, Capar A, Esmoğlu A et al. Comparison between magnesium sulfate and dexmedetomidine in controlled hypotension during functional endoscopic sinus surgery. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2015; 65: 61-7.
104. Mohamed MH, Hakim KYK. Comparative study between dexmedetomidine/nalbuphine and midazolam/nalbuphine in monitored anesthesia care during ear surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2014; 30, 7-12.
105. Lee J, Kim Y, Park C, Jeon Y, Kim D, Joo J, Kang H. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122: 421-6.
106. Shams T, El Bahnasawe NS, Abu-Samra M, El-Masry R. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol *Saudi Journal of Anaesthesia* 2013; 7, 175-80.
107. Aboushanab OH, El-Shaarawy AM, Omar AM, Abdelwahab HH. A comparative study between magnesium sulphate and dexmedetomidine for deliberate hypotension during middle ear surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2011; 27, 227-32.
108. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120: 586-92.

109. Dogan R, Erbek S, Gonencer HH, Erbek HS, Isbilen C, Arslan G. Comparison of local anaesthesia with dexmedetomidine sedation and general anaesthesia during septoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 960-4.
110. Kol IO, Kaygusuz K, Yildirim A, Dogan M, GURSOY S, Yucel E et al. Controlled hypotension with desflurane combined with esmolol or dexmedetomidine during tympanoplasty in adults: A doubleblind, randomized, controlled trial. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2009; 70, 197-208.
111. Ayoglu H, Yapakci O, Ugur MB, Uzun L, Altunkaya H, Ozer Y et al. Effectiveness of dexmedetomidine in reducing bleeding during septoplasty and tympanoplasty operations. *J Clin Anesth* 2008; 20: 437-41.
112. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension during tympanoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 369-74.
113. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.)
114. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. Available: <https://www.cochrane-handbook.org>
115. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. Winpepi version 2.67. *Epidemiologic perspectives & Innovations* 2011, 8:1 doi: 10.1186/1742-5573-8-1. Consulted on Oct 2014 at <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>.
116. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021038s022lbl.pdf
Accedido el 25 de marzo de 2015.
117. Thwin M, Weitzel EK, McMains KC, Athanasiadis T, Psaltis A, Field J, Wormald PJ. Validating the use of report-derived Lund-MacKay scores. *Am J Rhinol Allergy*.2009; 23:33–35.
118. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM, Hahm TS, Kim JK. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth*.2008; 100:50-54.
119. Tugrul S, Dogan R, Senturk E, et al. Effect of the premedication with oral clonidine on surgical comfort in patients undergoing fess due to advanced nasal polyposis: A randomized double blind clinical trial. *Am J Otolaryngol*.2016;37:538-43.

120. Jabalameli M, Hashemi M, Soltani H, et al. Oral clonidine premedication decreases intraoperative bleeding in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *J Res Med Sci.* 2005; 10:25-30.
121. Mohseni M, Ebneshahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. *J Anesth.* 2011; 25:614-7.
122. Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, et al. Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization and shortens duration of endoscopic sinus surgery - results of a clinical trial. *Rhinology.* 2013; 51:259-64.
123. Shams T, El Bahnasawe NS, Abu-Samra M, et al. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol. *Saudi J Anaesth.* 2013;7:175-80.
124. Das A, Chhaule S, Bhattacharya S, Basunia SR, et al. Controlled hypotension in day care functional endoscopic sinus surgery: A comparison between esmolol and dexmedetomidine: A prospective, double-blind, and randomized study. *Saudi J Anaesth.* 2016;10:276-82.
125. Das A, Mukherje A, Chhaule S, et al. Induced hypotension in ambulatory functional endoscopic sinus surgery: A comparison between dexmedetomidine and clonidine as premedication. A prospective, double-blind, and randomized study. *Saudi J Anaesth.* 2016;10:74-80.
126. Bajwa SJ, Kaur J, Kulshrestha A, et al. Nitroglycerine, esmolol and dexmedetomidine for induced hypotension during functional endoscopic sinus surgery: A comparative evaluation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32:192-7.
127. Karabayirli S, Ugur KS, Demircioglu RI, et al. Surgical conditions during FESS; comparison of dexmedetomidine and remifentanil. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274:239-45.
128. Jiwanmall M, Joselyn AS, Kandasamy S. Intravenous clonidine as a part of balanced anaesthesia for controlled hypotension in functional endoscopic sinus surgery: A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2017;61:418-23.
129. Bairy L, Vanderstichelen M, Jamart J, et al. Clonidine or remifentanil for adequate surgical conditions in patients undergoing endoscopic sinus surgery: a randomized study. *Peer J* 2017;23;5: e3370.
130. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs.* 2007;67(7):1053-76.
131. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res* 2011;5(2):128–33.

132. Burbulys D, Kiai K. Chapter 83: Alpha-adrenergicanalgesics, dexmedetomidine. In: Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM, editors. The essence of analgesia and analgesics. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 335–8.
133. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-Sprekelsen M. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinussurgery: an observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Jun;271(6):1505-11.
134. Quijada-Manuitt MA, Escamilla Y, Vallano A, Cardesín A, Bernal-Sprekelsen M, Pontes C. Use of $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonists to Improve Surgical Field Visibility in Endoscopy Sinus Surgery: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Clin Ther*. 2018 Jan;40(1):136-149.e19.
135. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352: 609-13.
136. Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, et al. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2007;36: 847-57.
137. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352: 609-13.
138. Label Information Precedex. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021038s017lbl.pdf. Accessed July 30, 2017.
139. Wing LM, Reid JL, Davies DS, et al. Apparent resistance to hypotensive effect of clonidine. *Br Med J*. 1997; 15:136-8.
140. Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, et al. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg*. 1998; 87:941-8.
141. Snidvongs K, Tingthanathikul W, Aeumjaturapat S, Chusakul S. Dexmedetomidine improves the quality of the operative field for functional endoscopic sinus surgery: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2015 Jul;129 Suppl 3: S8-13.
142. Óscar A. Beltrán G. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev Col Gastroenterol* vol.20 no.1 Bogotá Mar. 2005.
143. Kaira G, Keir J, Tahery J (2009) Prevention of blood staining of endoscopic tip during functional endoscopic sinus surgery: sleeve technique. *J Laryngol Otol* 123:1358–1359.

144. Mortuari G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D (2008) Lund-Mackayscore is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology* 46:285–288 .
145. Stankiewicz JA. Complications in endoscopic intranasal ethmoidectomy: an update. *Laryngoscope*. 1989;99(7 Pt 1):686-90.
146. Guney A, Kaya FN, Yavascaoglu B, Gurbet A, Selmi NH, Kaya S, Kutlay O. Comparison of esmolol to nitroglycerine in controlling hypotension during nasal surgery. *Eurasian J Med*. 2012 Aug;44(2):99-105.
147. Rodrigo C. Induced hypotension during anesthesia with special reference to orthognathic surgery. *Anesth Prog*. 1995;42(2):41-58.
148. Davies DS, Wing AM, Reid JL, Neill DM, Tippett P, Dollery CT. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21:593-601.
149. Jan S, Ali Z, Nisar Y, Naqash IA, Zahoor SA, Langoo SA, Azhar K. A Comparison of Dexmedetomidine and Clonidine in Attenuating the Hemodynamic Responses at Various Surgical Stages in patients Undergoing Elective Transnasal Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors. *Anesth Essays Res*. 2017 Oct-Dec;11(4):1079-1083.
150. Chiruvella S, Donthu B, Siva JV, Dorababu S. Comparative study of clonidine versus dexmedetomidine for haemodynamic stability during laparoscopic cholecystectomy. *Int J Sci Stud* 2014; 2:186-90.
151. Chiruvella S, Donthu B, Nallam SR, Salla DB. Postoperative Analgesia with Epidural Dexmedetomidine Compared with Clonidine following Total Abdominal Hysterectomies: A Prospective Double-blind Randomized Trial. *Anesth Essays Res*. 2018 Jan-Mar;12(1):103-108.
152. Taittonen MT, Kirvelä OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth*. 1997 Apr;78(4):400-6.
153. Qiao H, Chen J, Li W, Shen X. Intranasal atomized dexmedetomidine optimizes surgical field visualization with decreased blood loss during endoscopic sinus surgery: a randomized study. *Rhinology*. 2016 Mar;54(1):38-44.
154. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312-22.

155. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, Mantz J, Dahmani S. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Oct;81(10):1105-17. Epub 2015 May 25. Review.
156. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin.* 2017 Jun; 35(2):233-245. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.009. Epub 2017 Mar 30
157. Kreimeier U, Prueckner S, Peter K. Permissive hypotension. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1516-24.
158. Lake CL. Induced hypotension. *Blood: Hemostasis, transfusion and alternatives in the perioperative period.* Eds. Nueva York: Raven Press, Ltd.; 1995: 395-408.

9. Anexos

9.1. Anexo 1.- Protocolo de ensayo clínico



Protocolo de estudio:

Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar la eficacia de la anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina durante la cirugía endoscópica nasal

ORL-CENS-2015

EudraCT pendiente

Promotor:

Servicio de Otorrinolaringología
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí
Parc Taulí nº1, Sabadell 08208 (Barcelona)

Investigador principal y representante del promotor:

Alda Cardesín

Servicio de Otorrinolaringología
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí

Centros participantes:

Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí

Versión 1 del 27 de Marzo de 2015

1. Página de firmas

Con la firma del presente protocolo, los abajo firmantes declaran conocer el contenido del mismo y comprometerse a participar en el mismo, a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la versión del protocolo aprobada por el CEIC y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Nombre	Filiación	Firma y fecha
Investigador principal y promotor:		
Dra. Alda Cardesín	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Investigadores colaboradores:		
Dra. Caridad Pontes	Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí	
Dr. Manuel Bernal	Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clinic de Barcelona	
Dra. Yolanda Escamilla	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. Rosa Rosell	Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Ricart Bergues	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Antón Aguilà	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Juanjo Díaz	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. Laura Samarà Piñol	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. José Saiz	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. M ^a Ángeles Martínez	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Guillermo Marrero Negrin	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell	
Dra. Silvia Lopez Galera	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell	
Dr. Joan Marco Valls	Servicio de Anestesiología Clínica del Vallès	
Dra. Caridad Libertad Cabrera	Servicio de Anestesiología Clínica del Vallès	
Dra. Marian Campos Motamayor	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Montse Llort	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Roser Vives	Unidad de Farmacología Clínica Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí	
Bienvenida Argany	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Manuela Feijoo Dorrio	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Eva Bassa	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Montse Masague	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Rita Gracia	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Auxiliar clínica	
Monitorización, gestión de datos y análisis estadístico		
Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí		

Índice

1.	Página de firmas	2
	Índice	3
2.	Información General	5
2.1.	Título del estudio:	5
2.2.	Código de estudio:	5
2.3.	Organización administrativa y personal del estudio	5
2.4.	Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos	6
2.5.	Representante del promotor	6
2.6.	Calendario previsto	6
3.	Resumen del estudio	7
4.	Justificación	10
4.1.	Antecedentes: indicación estudiada	10
4.2.	Descripción de los productos en investigación	10
4.3.	Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios esperables	11
4.4.	Justificación de la selección de la dosis	11
5.	Medicamentos en investigación	11
5.1.	Nombre y descripción del medicamento en investigación	11
5.1.1.	Clonidina	11
5.1.2.	Dexmedetomidina	11
5.2.	Empaquetado y etiquetado	11
5.3.	Dosificación y administración	11
5.3.1.	Clonidina	12
5.3.2.	Dexmedetomidina	12
5.3.3.	Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación	12
5.3.4.	Preparación y administración de los productos en investigación	12
5.4.	Duración prevista de la participación de los sujetos	12
5.5.	Recuento y conciliación de la medicación	12
6.	Objetivos del estudio	13
6.1.	Primario:	13
6.2.	Secundarios:	13
7.	Población en estudio	14
7.1.	Criterios de inclusión	14
7.2.	Criterios de Exclusión	14
7.3.	Criterios de retirada del estudio	14
7.3.1.	Retirada del tratamiento previsto en el protocolo	14
7.3.2.	Retirada del grupo de pacientes evaluables	14
8.	Diseño del estudio	15
8.1.	Diseño general del estudio	15
8.2.	Variable principal	15
8.3.	Variables secundarias	15
8.3.1.	Evaluaciones y desarrollo del estudio	16
8.3.2.	Parámetros de medida	16
8.4.	Medidas para minimizar el sesgo	17
8.4.1.	Asignación al azar	17
8.4.2.	Ciego del estudio	17
9.	Acontecimientos adversos	18
9.1.	Acontecimientos adversos	18
9.2.	Registro de los acontecimientos adversos	18
9.2.1.	Intensidad de los AAs	19
9.2.2.	Valoración de causalidad	19
9.2.3.	Otras variables de los AAs	19
9.3.	Acontecimientos adversos graves	19
9.4.	Acontecimientos adversos inesperados	20

9.5.	Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos	20
9.5.1.	Retiradas con motivo de acontecimientos adversos	20
9.5.2.	Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves	20
10.	Análisis estadístico.....	21
10.1.	Descripción de los métodos estadísticos	21
10.1.1.	Datos demográficos y otras características basales.....	21
10.1.2.	Variabes de eficacia	21
10.1.3.	Variabes de seguridad	22
10.2.	Tamaño previsto de la muestra.....	22
10.3.	Nivel de significación	22
10.4.	Criterios para la finalización del ensayo.....	22
10.5.	Procedimiento de gestión de los datos faltantes	22
10.6.	Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico.....	22
10.7.	Poblaciones de análisis	23
11.	Control de calidad y Garantía de Calidad	23
11.1.	Control de calidad.....	23
11.2.	Acceso directo a los datos / documentos fuente.....	23
12.	Ética	23
12.1.	Conducción ética del estudio.....	23
12.2.	Autorizaciones	23
12.3.	Consentimiento informado.....	24
13.	Gestión de datos y mantenimiento de registros	24
13.1.	Cuadernos de recogida de datos	24
13.2.	Base de datos del estudio	24
13.3.	Mantenimiento de registros y archivo	25
13.3.1.	Documentos esenciales y archivo del estudio	25
13.3.2.	Confidencialidad de los datos	25
14.	Financiación y seguros	26
14.1.	Financiación.....	26
14.2.	Seguro.....	26
15.	Informe y publicación de los resultados.....	26
15.1.	Informe final	26
15.2.	Publicación.....	26
16.	Referencias	27

2. Información General

2.1. Título del estudio:

Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina.

2.2. Código de estudio:

ORL-CENS-2015

EudraCT pendiente

2.3. Organización administrativa y personal del estudio

Investigador principal y promotor	
Alda Cardesín	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí
Investigadores colaboradores	
Caridad Pontes Roser Vives	Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí
Yolanda Escamilla Laura Samarà Piñol Ricart BARGUES Juanjo Díaz Antón Aguilà José Saiz Rosa Rosell M ^a Ángeles Martínez Marian Campos Motamayor	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí
Manuel Bernal	Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clínic de Barcelona
Joan Marco Valls Silvia Lopez Galera Guillermo Marrero Negrín Caridad Libertad Cabrera	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell / Clínica Valles Corporació Sanitària Parc Taulí /Clínica Valles
Montse Llord Bienvenida Argany Rita Gracia Montserrat Massague Manuela Feijoo Dorrio Eva Bassa	Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Sabadell Enfermería

2.4. Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos

Centros	CEICs
Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Parc Taulí	Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Parc Taulí Sabadell (CEIC de referencia)

2.5. Representante del promotor

Fundació Parc Taulí

2.6. Calendario previsto

Solicitud de autorizaciones	Abril 2015
Reclutamiento del primer paciente:	Junio 2015
Desarrollo del ensayo	Junio 2015-Enero 2017
Cierre de base de datos:	Marzo 2017
Primera versión de informe:	Julio 2017

3. Resumen del estudio

1. Promotor	Alda Cardesín Revilla
2. Título	Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina.
3. Código	ORL-CENS-2015 //EudraCT pendiente
4. Investigadores 5. Centros	Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Parc Taulí: A. Cardesín, C. Pontes, Y. Escamilla, R. Rosell, A. Aguilà, R. BARGUES, M. Campos, L. Samarà, J. Marco, M ^a A. Martínez, J. Saiz, J. Díaz, M. Llord, B. Argany, Rita Gracia, M. Massague, M. Feijo, C. Cabrera, R. Vives, E. Bassa Hospital Clínic de Barcelona: M. Bernal.
6. CEICs	CEIC Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
7. Monitorización	Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
8. Fármacos	Experimental: dexmedetomidina Control: clonidina Vía de administración: endovenosa Vía de administración: endovenosa Dosis: clonidina de 1 a 1,5 microgramos/kg 20 minutos antes de iniciar la cirugía Dosis: dexmedetomidina dosis de carga 1microgramo/Kg seguida de una dosis de mantenimiento de 0,2 a 1 microgramos/kg/hora, titulada según sedación
9. Fase	Fase IV
10. Objetivos	Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, evaluada por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados. Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, según fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina. • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina. • Comparar la duración de la CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina. • Comparar las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisema orbitario, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, etc) tras la CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina. • Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o endexmedetomidina.
11. Diseño	Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la CENS en pacientes que reciben anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina. El estudio será abierto para el anestesista, que será quien, una vez decidida la inclusión del paciente, procederá a asignar el tratamiento correspondiente mediante un sistema

	<p>de sobres cerrados preparados conforme a una lista de asignación aleatoria estratificada por tipo e cirugía. La evaluación de la variable principal será realizada por el cirujano que opere al paciente, si bien se hará una segunda valoración ciega por evaluadores externos en base a la grabación en vídeo de la intervención.</p> <p>La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía, y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.</p>
12. Patología	Cirugía endoscópica nasosinusal en pacientes con sinusitis crónica y/o poliposis nasal
13. Valoración	<p>Variable principal: Sangrado del campo quirúrgico evaluado mediante la escala de Boezaart cada 60 minutos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión. • Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente. • Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente. • Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado. • Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la narina al retirar la succión. <p>Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.</p> <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimación del sangrado intraoperatorio estimado en mililitros, donde la pérdida de sangre en ml se calcula como $Hba (g dl^{-1}) \times V (ml) / Hbm (g dl^{-1})$ • Valoración del sangrado, tanto por el cirujano como por un evaluador ciego a partir de la grabación en video de las intervenciones, cada 60 minutos, mediante escalas: <ul style="list-style-type: none"> • Escala analógica visual (EVA) de intensidad del sangrado del campo operatorio • Escala de Boezaart • Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal. • Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente. • Complicaciones postoperatorias, Q y anestesia • Duración del ingreso hospitalario • Evaluación en la visita de seguimiento ambulatoria al cabo de aproximadamente 1 semana del sangrado y/o complicaciones tardías postoperatorias. • Proporción de pacientes con acontecimientos adversos (AAs) posteriores al tratamiento en cada grupo de asignación • Proporción de pacientes con AAs con sospecha de relación con la medicación del estudio en cada grupo de tratamiento
14. Población en estudio	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años que vayan a ser sometidos a CENS por patología sinusal crónica; primaria o secundaria, ya sea por poliposis nasal o por sinusopatía crónica infecciosa. ▪ Pacientes con criterios ASA I, II o III. ▪ Pacientes que otorguen su consentimiento informado. <p>Criterios de Exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con contraindicaciones para someterse a la intervención quirúrgica CENS o al tratamiento anestésico utilizado en la práctica clínica habitual para la cirugía CENS ▪ Pacientes con trastornos de la coagulación, o que reciban tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes. ▪ Pacientes con historia previa de arteriopatía coronaria o trastornos del ritmo (taquiarritmias cardíacas o bloqueos). ▪ Pacientes que en el momento de la intervención presenten signos de

	<p>hipovolemia, hipotensión severa, o signos de fallo cardíaco.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente de accidente vascular cerebral ▪ Pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio que en el momento de la intervención no hayan superado un periodo de blanqueo apropiado (mínimo de 7 semividas de eliminación). ▪ Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente. <p>Nº de sujetos Se estima que un tamaño de muestra de 47 pacientes por grupo permitirá detectar diferencias del 15% en clonidina a 40% en dexmedetomidina, clínicamente relevantes entre los grupos en la proporción de pacientes con sangrado escaso, con una protección frente al error de tipo 1 del 5% y una protección frente al error de tipo 2 del 20%. Asumiendo un desgaste de la muestra en torno al 10%, se prevé incluir en el estudio un total de 94 pacientes</p>
15. Duración del tratamiento	La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía, y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.
16. Calendario del estudio	<p>Fecha prevista inicio: Junio 2015 Período inclusión: Junio 2015 –Enero 2017 Período seguimiento: 1 semana Fecha prevista finalización: Julio 2017</p>

4. Justificación

4.1. Antecedentes: indicación estudiada

Los senos paranasales son cavidades aéreas situadas en el esqueleto craneofacial, comunicadas con las fosas nasales y recubiertas por mucosa de tipo respiratorio. La sinusitis es causada por un seno bloqueado, inflamado o infectado. Los síntomas como la obstrucción nasal, rinorrea, anosmia, cacosmia, dolor facial y cefalea influyen significativamente en la calidad de vida de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes mejora sin tratamiento o con tratamientos con antibióticos, gotas nasales, o sprays nasales. En ocasiones pueden producirse complicaciones de la sinusitis, siendo las más frecuentes las oculares, intracraneales y locales como la osteomielitis. Algunos pacientes necesitan una cirugía, sobre todo en casos de sinusitis crónica, poliposis, sinusitis severa o en complicaciones de esta.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, actualmente se utiliza el abordaje endoscópico nasal (CENS) que minimiza la morbilidad con respecto a las cirugías abiertas convencionales. Esta aproximación es muy utilizada hoy en día, aunque dependiente de que las condiciones del campo quirúrgico a la hora de la intervención así lo permitan.^(1,2)

La presencia de sangrado significativo en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial de éxito o fracaso de la CENS. Cuando ocurre sangrado significativo, se dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas y de las rutas de drenaje de los senos paranasales. Si el paciente tiene inflamación significativa de los senos por infección crónica, presencia de infección o residuos fúngicos, o la asociación de enfermedades como en la triada de Vidal, (asociación de asma, poliposis nasal y sinusitis), el incremento de la vascularización contribuye con frecuencia a un sangrado más copioso.⁽³⁾ Si el cirujano debe manipular un instrumento en el campo quirúrgico después de que la anatomía está cubierta con sangre se incrementa el riesgo de complicaciones. Por lo tanto es necesario optimizar el campo quirúrgico y, al hacerlo, facilitar la cirugía tanto como sea posible.

Para un control adecuado del sangrado intraoperatorio se han ido adoptando diversas maniobras, como la elevación de la cabeza de los pacientes, la inyección de adrenalina en la mucosa nasal, el tratamiento antibiótico preoperatorio o el uso de esteroides, que han sido sugeridos y estudiados como medidas para disminuir el tamaño de los pólipos y la vascularización en el momento de la cirugía.⁽⁴⁻¹²⁾

Entre las diversas maniobras, se ha descrito que los agentes anestésicos también pueden influir en el volumen de la pérdida de sangre y la condición del campo quirúrgico a través de su acción hipotensora o vasodilatadora.

La medicación ideal para la hipotensión controlada debe ser mínimamente tóxica, mantener la autorregulación cerebrovascular, no alterar el funcionamiento cardíaco, debe tener efecto a corto plazo y ser de fácil valoración. En estas cirugías se emplean en la práctica clínica habitual anestésicos de tipo derivado opioide como fentanilo, remifentanilo y alfentanilo, así como sedantes como el propofol, agentes relajantes musculares no despolarizantes como rocuronio, y dexametasona como profilaxis de náuseas y vómitos.⁽¹³⁻²²⁾

Asociados a estos fármacos se pueden administrar agentes hipotensores como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina o bloqueantes beta-adrenérgicos, con objeto de evitar el sangrado copioso intraoperatorio, manteniendo una situación sostenida y estable de hipotensión controlada.

El presente estudio propone comparar dos de las pautas anestésicas basadas en alfa-2 agonistas:

- Una que incluye la administración preoperatoria de clonidina.
- Una que incluye la administración preoperatoria y perioperatoria de dexmedetomidina.

4.2. Descripción de los productos en investigación

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos, como dexmedetomidina y clonidina pueden inducir una hipotensión controlada durante la CENS. Estos medicamentos reducen la perfusión e irrigación tisular mediante la estimulación de los receptores pre-sinápticos alfa-2. La administración de agonistas alfa-2 disminuye los requerimientos de drogas inductoras endovenosas, de agentes inhalatorios y opioides.

La clonidina es un agonista alfa2-adrenérgico derivado imidazólico bien conocido, que actúa a nivel central reduciendo la descarga simpática periférica. Tiene un efecto analgésico intrínseco y produce sedación y ansiolisis preoperatorios, además de hipotensión. Las ventajas potenciales de la utilización de pautas anestésicas que incluyan clonidina son una mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, la atenuación de la respuesta simpático-adrenal a la laringoscopia e intubación traqueal, una reducción de los requerimientos intraoperatorios de agentes anestésicos y menor dolor postoperatorio, sin retraso en la recuperación anestésica. Además, recientemente hemos observado que tiene un efecto favorable sobre la visibilidad del campo quirúrgico que es mayor que el inducido por un opioide a igualdad o menor efecto hipotensor que éste, y que podría atribuirse a un efecto agonista alfa adrenérgico periférico.⁽²³⁻³⁶⁾

Por otra parte, la dexmedetomidina, un agonista alfa-2 adrenérgico superselectivo (1600:1 alfa-2/alfa-1 respectivamente) es ocho veces más potente que la clonidina y tiene acción sobre receptores no adrenérgicos. En los EEUU la dexmedetomidina esta comercializada desde 1999, con la indicación específica de adyuvancia anestésica, y su comercialización en el año 2011 en el mercado europeo ha motivado un renovado interés por la utilización de los agonistas alfa-2 adrenérgicos en adyuvancia anestésica, así como la realización de diversos estudios específicos en diversas indicaciones quirúrgicas, incluyendo las otorrinolaringológicas.⁽³⁷⁻⁴⁷⁾ No obstante, este perfil altamente selectivo podría ser peor en términos de reducción del sangrado del campo quirúrgico si su alta selectividad condicionase una menor acción a nivel periférico que la de la clonidina, y un mayor efecto hipotensor.

La generalización del uso de los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos y la diferencia de costes entre ambos tratamientos justifican realizar un estudio que proporcione la evidencia sobre las posibles diferencias de eficacia y seguridad entre estos dos medicamentos y sustenten su utilización en la CENS y posible generalización a otras cirugías.

4.3. Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios esperables

Los riesgos conocidos y potenciales de la participación en el ensayo clínico son los mismos de la práctica clínica asistencial, puesto que se propone la comparación de dos pautas que en la práctica clínica habitual se utilizan de forma indistinta en los pacientes objeto de estudio.

4.4. Justificación de la selección de la dosis

La dosis de dexmedetomidina se ha seleccionado teniendo en cuenta los estudios publicados en la literatura y la ficha técnica de EEUU, país en el que este medicamento está comercializado para la adyuvancia anestésica.

5. Medicamentos en investigación

5.1. Nombre y descripción del medicamento en investigación

5.1.1. Clonidina

Clonidina: clonidina solución inyectable, 0,15 mg/mL.

5.1.2. Dexmedetomidina

Dexmedetomidina: solución inyectable 0,1mg/mL.

5.2. Empaquetado y etiquetado

No se realizará un envasado específico para el estudio.

5.3. Dosificación y administración

La pauta anestésica de base consistirá en una pauta de inducción balanceada basada en propofol a dosis de 4 mg/Kg y fentanilo a dosis de 2-3 microgramos /Kg, a la que se añadirá un relajante muscular no despolarizante a dosis ajustada por peso en función del fármaco empleado, dexametasona 4mg como profilaxis de náuseas y vómitos, y opcionalmente podrá emplearse midazolam según criterio clínico. En todos los pacientes mantenimiento con sevoflurane.

A esta pauta estandarizada se añadirán, según asignación aleatoria, uno de los dos siguientes tratamientos.

5.3.1. Clonidina

Se administrará una dosis única de 1 a 1,5 microgramos/kg 20 minutos antes de iniciar la cirugía, administrado mediante un suero de 500cc inicial.

Esta pauta corresponde a la pauta empleada en la práctica clínica habitual.

5.3.2. Dexmedetomidina

Se administrará una dosis de carga de 1 microgramo/Kg seguida de una dosis de mantenimiento de 0,2 a 1 microgramos/kg/hora, titulada según sedación.

Preparación: 1 ampolla de dexmedetomidina de 2ml diluida en 48cc de suero fisiológico

Esta pauta se ha considerado tras la revisión bibliográfica de artículos publicados y la posología indicada en la ficha técnica americana para la presente indicación.⁽⁴⁸⁾

5.3.3. Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación

Puesto que la asignación aleatoria se realiza por parte del anestésista en el propio quirófano, resulta impráctico realizar la dispensación en farmacia, y por ello la medicación del estudio se almacenará en el quirófano del centro, junto con la medicación anestésica habitual. El anestésista utilizará la medicación correspondiente al código asignado en la aleatorización y registrará la medicación empleada.

5.3.4. Preparación y administración de los productos en investigación

La preparación y la administración de los productos en investigación será llevada a cabo por parte de los anestésistas en el quirófano, de acuerdo a la asignación aleatoria y a las pautas indicadas en el protocolo. No se precisa de ninguna preparación o acondicionamiento previos a la administración en quirófano.

5.4. Duración prevista de la participación de los sujetos

Los sujetos participarán en el estudio desde su evaluación pre-quirúrgica hasta la primera visita de control post-quirúrgico; en concreto, su participación recibiendo la medicación del estudio se limitará al periodo de duración de la intervención quirúrgica.

Se estima que la visita de control posterior se realizará aproximadamente 1 semana después de la intervención, según disponibilidad de consulta y práctica clínica habitual.

5.5. Recuento y conciliación de la medicación

Se valorará la administración de los fármacos en estudio a partir de los registros intraoperatorios de anestesia; el anestésista indicará la dosis administrada.

6. Objetivos del estudio

6.1. Primario:

- Comparar sangrado del campo quirúrgico durante la CENS, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, evaluada por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

6.2. Secundarios:

- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, (según fórmula de corrección de Hb) en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- Comparar la duración de la CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- Comparar las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisema orbitario, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, etc.) tras la CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.
- Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en dexmedetomidina.

7. Población en estudio

7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Pacientes con criterios ASA I, II o III.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a CENS por patología sinusal crónica; primaria o secundaria, ya sea por poliposis nasal o por sinusopatía crónica infecciosa.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado.

7.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con contraindicaciones para someterse a la intervención quirúrgica CENS.
- Pacientes con contraindicaciones para someterse al tratamiento anestésico utilizado en el estudio para la CENS.
- Pacientes con trastornos de la coagulación.
- Pacientes que reciban tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- Pacientes con historia previa de arteriopatía coronaria o trastornos del ritmo (taquiarritmias cardíacas o bloqueos).
- Antecedente de accidente vascular cerebral
- Pacientes que en el momento de la intervención presenten signos de hipovolemia, hipotensión severa, o signos de fallo cardíaco.
- Pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio que en el momento de la intervención no hayan superado un periodo de blanqueo apropiado (mínimo de 7 semividas de eliminación).
- Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

7.3. Criterios de retirada del estudio

7.3.1. Retirada del tratamiento previsto en el protocolo

- Pacientes que retiren su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes en los que se compruebe el día de la intervención que no cumplen con los requisitos de protocolo previos a la cirugía, o si la recogida de datos es incompleta para poder evaluar su elegibilidad.

7.3.2. Retirada del grupo de pacientes evaluables

- En aquellos pacientes en los que durante la cirugía se tengan que utilizar otros fármacos que previsiblemente pueden alterar los resultados del estudio se interrumpirá la pauta de tratamiento prevista, pero se recogerán igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.
- Pacientes en los que en la revisión en video no sea posible para nueva valoración del campo quirúrgico, se considerarán como no evaluables aunque se recogerán igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.

8. Diseño del estudio

8.1. Diseño general del estudio

Ensayo clínico aleatorizado abierto comparativo para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o dexmedetomidina. La clonidina es un fármaco que ha demostrado su efecto favorable en cirugía endoscópica sobre la visibilidad del campo quirúrgico y la dexmedetomidina se ha estudiado ampliamente en adyuvancia anestésica y tiene esta indicación autorizada en Estados Unidos.

La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.

8.2. Variable principal

La variable principal será la escala de Boezaart de sangrado del campo quirúrgico, donde los grados de la escala Boezaart quedan definidos de la siguiente manera:

Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión.

Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente.

Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente.

Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado.

Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión.

Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.

8.3. Variables secundarias

Se evaluarán como variables secundarias las siguientes:

- La estimación del sangrado intraoperatorio estimado en mililitros mediante la cantidad de sangre recogida durante la intervención al succionar el campo quirúrgico, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida de sangre en ml: } Hb_a (\text{g dl}^{-1}) \times V (\text{ml}) / Hb_m (\text{g dl}^{-1})$$

Donde:

Hb_a es la hemoglobina del aspirado del campo quirúrgico expresado en g dl^{-1}

V es el volumen del aspirado del campo quirúrgico expresado en mililitros

Hb_m es la hemoglobina promedio del paciente, considerando el hematocrito preoperatorio y el hematocrito postoperatorio expresado en (g dl^{-1})

- Valoración del sangrado, tanto por el cirujano como por un evaluador ciego a partir de la grabación en video de las intervenciones, cada 60 minutos, mediante escalas:
 - Escala analógica visual (EVA) de intensidad del sangrado del campo operatorio
 - Escala de Boezaart
- Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal.
- Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente.

- Valoración de la escala de Lund-Mackay previa a la cirugía
- Complicaciones postoperatorias, quirúrgicas y anestésicas
- Duración del ingreso hospitalario
- Evaluación en la visita de seguimiento ambulatoria al cabo de aproximadamente 1 semana del sangrado y/o complicaciones tardías postoperatorios.

8.3.1. Evaluaciones y desarrollo del estudio

El seguimiento de los pacientes será el mismo que se realiza de forma habitual, según práctica clínica, a excepción de la realización de una determinación de hematocrito al final de la cirugía que se realizará únicamente con motivo del estudio y con objeto de poder cuantificar el sangrado intraoperatorio.

8.3.2. Parámetros de medida

Se evaluarán los siguientes datos:

8.3.2.1. Características basales de los pacientes

Edad, género, peso, talla.

Patología previa y comorbilidades:

- Asma, intolerancia a la aspirina
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca previas
- Inmunosupresión
- Neoplasia
- Diabetes Mellitus
- Trastornos de la coagulación

Tratamiento farmacológico habitual

Patología sinusal motivo de la intervención (poliposis nasal o sinusitis crónica)

Patología primaria o secundaria, poliposis nasal, grado de poliposis (del I al IV), infecciones.

Categoría de riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists (ASA)

Presencia de criterios de inclusión y exclusión

8.3.2.2. Datos sobre el curso intraoperatorio

Sangrado intraoperatorio, según las siguientes variables:

1. La cantidad de sangre recogida durante la intervención al succionar el campo quirúrgico.

$$\text{Pérdida de sangre en ml: } \text{Hb(g dl-1)} \times \text{V (ml)} / \text{Hbm (g dl-1)}$$

2. Escala de Boezaart de sangrado del campo quirúrgico, evaluada cada 60 minutos

Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión.

Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente.

Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente.

Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado.

Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión.

Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.

3. Escala analógica visual (EVA) de 10 mm no acotada para medir la sensación subjetiva del cirujano de la intensidad del sangrado del campo operatorio durante los 60 minutos previos, desde “sin sangrado” a “máximo sangrado posible”. Esta variable será analizada de la misma manera también a partir de la visualización de los vídeos grabados durante la cirugía por cirujano ciego a la identidad de los tratamientos recibidos.
 - Variables de control hemodinámico: Tensión arterial sistólica y diastólica, Tensión arterial media y frecuencia cardíaca, medidas cada 15 minutos y CO2 final.
 - Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal.
 - Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente.

8.3.2.3. Datos de seguridad

- Proporción de pacientes con AAs posteriores al tratamiento en cada grupo de asignación.
- Proporción de pacientes con AAs con sospecha de relación con la medicación del estudio en cada grupo de tratamiento.

8.4. Medidas para minimizar el sesgo

8.4.1. Asignación al azar

Durante el periodo de selección, los pacientes serán identificados por un número único de identificación que incluirá la letra C (de “cribaje”) y un número secuencial de inicio a partir de 500.

Se asignará un número de aleatorización a cada paciente elegible en el momento de su aleatorización en el estudio, mediante la asignación de una letra (S para los pacientes con sinusitis, P para los pacientes con poliposis) y el número secuencial de asignación, que irá del 0 al 120.

Se creará un juego de sobres identificados con la identificación del estrato de asignación (indicación de la cirugía) y numerados con los números de aleatorización consecutivos correspondientes. Se generarán sobres en exceso para prever la posibilidad de inclusión de un número mayor de pacientes en cada tipo de cirugía.

Una vez el paciente haya sido considerado elegible, el cirujano lo comunicará al anestesista, quien asignará al paciente el número de aleatorización más bajo disponible. Este número se anotará en la lista de asignación de pacientes y el anestesista procederá a la apertura del sobre de asignación. La identidad del tratamiento asignado se anotará en el cuaderno de recogida de datos y en la hoja de anestesia.

El código de aleatorización será producido y editado por la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí.

Se generarán dos copias del código de aleatorización; una copia se guardará en el archivo maestro del estudio del promotor.

Una copia adicional estará disponible en la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí, donde se utilizará para preparar los sobres de asignación de acuerdo con el código de aleatorización. Una vez preparados los sobres, se procederá a guardar y lacrar el código de aleatorización, que será mantenido de forma segura en la Unidad de Farmacología Clínica. Esta copia será entregada a los responsables del análisis estadístico una vez declarado el cierre de la base de datos del estudio.

8.4.2. Ciego del estudio

El estudio será abierto para el anestesista, que será quien, una vez decidida la inclusión del paciente, procederá a asignar un número al mismo. Una vez asignado el número, el anestesista abrirá el sobre correspondiente, firmando y fechando el sobre. Una vez comprobado el tratamiento asignado,

procederá a anotarlo en la lista de asignación de pacientes, y a administrar la anestesia correspondiente. El sobre abierto será cerrado y archivado de nuevo en lugar seguro.

El anestesiista procurará no compartir la información sobre la anestesia asignada y administrada con el cirujano, si bien a efectos de diseño se considerará que el cirujano NO es ciego a la identidad de los tratamientos.

El evaluador externo del grado de sangrado mediante observación de la intervención grabada en video será ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

9. Acontecimientos adversos

9.1. Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier suceso perjudicial en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico durante la realización de un ensayo clínico. Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora y que se asocia temporalmente con el uso de un producto en investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Una nueva enfermedad,
- Una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante,
- No relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto de la medicación de estudio o el fármaco comparador, o
- Una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con la medicación del estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición pre-existente/enfermedad durante el estudio. Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones pre-existentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, se considerará un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivan cirugía no planificada se considerarían AAs.

Cuando un AA aparece después de la obtención del consentimiento informado por escrito, pero antes de que se administre la primera dosis de la medicación del estudio, el AA se considerará como un AA previo al tratamiento. Sólo se registrarán los AA previos al tratamiento que sean graves y se consideren relacionados con los procedimientos del estudio.

Un AA que aparece durante el periodo que va desde que el paciente recibe su primera dosis del tratamiento en estudio hasta su salida del estudio se considerará como un AA posterior al tratamiento; recogerán todos los AAs posteriores al tratamiento.

9.2. Registro de los acontecimientos adversos

Los pacientes serán monitorizados durante el estudio para la detección de AA. En cada visita del estudio el investigador interrogará al paciente acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que puedan haber ocurrido desde la visita anterior y anotará cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoran durante el estudio deben registrarse como AAs. Pueden convertirse en AAGs si cumplen uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

Los AAs no graves y/o las alteraciones de laboratorio se resumirán al final del estudio, en el momento del informe final.

El investigador/es deben registrar todos los AA en la página de AAs del CRD.

9.2.1. Intensidad de los AAs

El término “intenso” se utiliza para describir la intensidad de un efecto. Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea grave. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se asignará siguiendo las definiciones siguientes:

Leve: El paciente es consciente de los síntomas pero son tolerados fácilmente o no precisan ningún tratamiento específico.

Moderado: El paciente presenta una molestia que interfiere con su actividad habitual, y/o la condición precisa tratamiento específico.

Intenso: El paciente está incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requiere medidas terapéuticas significativas.

9.2.2. Valoración de causalidad

La relación del acontecimiento con la medicación del estudio debe ser determinada por el investigador siguiendo los siguientes criterios

No valorable: No se puede juzgar el acontecimiento porque la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

No relacionado: El acontecimiento lo más probable es que esté producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocido al fármaco del estudio o la relación temporal del acontecimiento con la administración del fármaco del estudio hace la relación causal improbable.

Posiblemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o sigue un patrón de respuesta al fármaco del estudio conocido, pero podría haber sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

Probablemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o sigue un patrón de respuesta conocido a la medicación del estudio y no puede ser explicado de forma razonable por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

9.2.3. Otras variables de los AAs

Las medidas tomadas se clasificarán como ninguna, interrupción de la medicación del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

El resultado del acontecimiento a la resolución o en el momento del último seguimiento se registrará como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o muerte.

9.3. Acontecimientos adversos graves

Es responsabilidad del investigador determinar la gravedad de un AA. Un AAG es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que:

- Causa la muerte
- Conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso)
- Requiere hospitalización o la prolonga (nota: ésto no incluye hospitalización debida a una condición pre-existente que no haya incrementado su gravedad)

- Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente
- Es importante desde el punto de vista medico*

*Un AA importante desde el punto de vista medico es un acontecimiento medico que puede no conllevar en si mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir que uno de las situaciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos de estos acontecimientos médicos incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o domiciliario, las discrasias sanguíneas, o cuadros de convulsiones que no precisan ingreso.

9.4. Acontecimientos adversos inesperados

Es responsabilidad del promotor determinar la esperabilidad de un AA.

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, la naturaleza o la severidad de la cual no es consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.e. última versión del manual del investigador para productos en investigación o última versión de la ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se realiza una valoración inicial de si la reacción es esperada o no considerando cualquiera de las dos opciones de tratamiento. Si la reacción cumple el criterio de comunicación inmediata se abrirá el ciego, sólo para el paciente en cuestión. Después de desvelar el ciego para el paciente en cuestión, se valorará de nuevo si se trata de una reacción inesperada o no de acuerdo con la identidad del tratamiento.

9.5. Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos

Todos los AAs (tanto los graves como los no graves) deben documentarse y seguirse hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución. El investigador deberá pedir según su criterio todas las pruebas complementarias necesarias para monitorizar la resolución de dichos acontecimientos. Siempre que sea posible, se obtendrá una muestra para análisis de farmacocinética.

Los AAs no relacionados con el producto estudiado o el protocolo, no requieren seguimiento médico posterior por parte del investigador. Las sospechas de reacciones adversas que están como mínimo posiblemente relacionadas con la medicación del estudio o con la participación en el estudio serán seguidas por el investigador hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

Si el investigador considera que es preciso, se puede prescribir medicación concomitante al paciente y/o puede ser remitido para una exploración adicional por un especialista en el campo del AA.

9.5.1. Retiradas con motivo de acontecimientos adversos

Los pacientes pueden ser retirados del estudio en cualquier momento. Los pacientes retirados del estudio debido a un AA ya sea grave o no, deben ser sometidos a seguimiento por parte del investigador hasta que se determine el resultado clínico del AA. Cualquier paciente que experimente un AA puede ser retirado del estudio en cualquier momento según criterio del investigador. Los AAs deben ser registrados en la página correspondiente del CRD y debe monitorizarse la evolución del paciente hasta que se resuelva el AA. El monitor del estudio debe ser informado.

9.5.2. Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves

El investigador debe comunicar al Promotor todos los AAGs **inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento**. El promotor debe mantener registros detallados de todos los AAGs que hayan sido

comunicados por el investigador(es). Todos los AAGs deben ser seguidos hasta su resolución, con documentación proporcionada en un formulario de seguimiento de AAG.

Para aquéllos AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave, el promotor valorará si son esperables, y se comunicarán a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos si lo requieren las normativas vigentes y de acuerdo con los requerimientos de comunicación urgente en la unión Europea.

El promotor debe garantizar que toda la información relevante acerca de las **sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas** que son fatales o ponen en riesgo la vida del pacientes se registran y comunican según los requerimientos a las autoridades competentes de los estados miembros implicados y a los comités éticos implicados tan pronto como sea posible y, en ningún caso más tarde de **7 días** del conocimiento del caso por parte del promotor; se comunicará la información relevante sobre el seguimiento dentro de 8 días adicionales. Todas las otras **sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas** deberán ser comunicadas de la misma forma tan pronto como sea posible pero con un máximo de **15 días** desde el primer conocimiento por parte del promotor. El promotor también deberá informar a todos los investigadores si es necesario.

Una vez al año durante el ensayo clínico, el promotor proporcionará a las autoridades correspondientes y a los comités éticos un listado de todas las sospechas de reacciones adversas graves que hayan sucedido durante este periodo y un informe sobre la seguridad de los pacientes.

10. Análisis estadístico

10.1. Descripción de los métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizará siguiendo los principios especificados en la International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E9 (CPMP/ICH/363/96).

A continuación se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico. Antes de que la base de datos se declare cerrada estará disponible un plan de análisis estadístico detallado.

Para la descripción de las variables cuantitativas se usarán métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos su rango observado, media, mediana, desviación estándar in intervalo de confianza del 95% para la media.

Para la descripción de las variables cualitativas se presentarán número de valores perdidos y válidos, frecuencia y porcentaje de cada nivel de la variable.

Las variables ordinales de describirán a la vez como cualitativas y cuantitativas.

Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), incluyendo variables primarias de seguridad y secundarias de seguridad y eficacia, los tratamientos se compararán con la prueba exacta de Fisher.

Para variables cuantitativas, generalmente se asumirá la normalidad y la homogeneidad de varianzas de los residuales del modelo, y se compararán los datos entre grupos usando un análisis de la variancia (ANOVA). Podrán realizarse ajustes por valores basales cuando exista justificación para ello.

10.1.1. Datos demográficos y otras características basales

Se realizará una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos de tratamiento, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

10.1.2. Variables de eficacia

10.1.2.1. Variable principal

Se comparará entre los dos tratamientos la valoración del grado de sangrado del campo operatorio, mediante un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos que se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio. La comparación se realizará

mediante una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel considerando la indicación de la cirugía (sinusitis o poliposis).

10.1.2.2. Otras variables

El resto de variables se compararán con intención exploratoria, mediante la prueba de chi al cuadrado, de Fisher o de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada, según proceda, para variables dicotómicas, y un análisis de la covarianza (ANCOVA) para variables cuantitativas, según proceda. Las variables de evaluación de sangrado a distintos tiempos se analizarán para cada tiempo y también para su valor promedio durante la intervención. Al tratarse de análisis exploratorios, no se realizarán ajustes por multiplicidad de análisis.

10.1.3. Variables de seguridad

Se describirán los acontecimientos adversos por grupo de tratamiento, codificados mediante la clasificación MedDRA. Se describirán por relación causal, intensidad y gravedad. Se harán listados individuales de casos.

El resto de variables se describirán siguiendo los criterios generales de análisis descritos en la sección de eficacia.

10.2. Tamaño previsto de la muestra

Se estima que un tamaño de muestra de 47 pacientes por grupo permitirá detectar diferencias del 15% en clonidina a 40% en dexmedetomidina, clínicamente relevantes entre los grupos en la proporción de pacientes con sangrado escaso, con una protección frente al error de tipo 1 del 5% y una protección frente al error de tipo 2 del 20%. Asumiendo un desgaste de la muestra en torno al 10%, se prevé incluir en el estudio un total de 94 pacientes.

10.3. Nivel de significación

El nivel de significación usado será de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas.

10.4. Criterios para la finalización del ensayo

No se ha previsto ningún análisis intermedio para este estudio. Por ello no existe criterio estadístico para la interrupción prematura del ensayo.

Se define como final del estudio la realización de la última visita del último paciente incluido en el estudio.

10.5. Procedimiento de gestión de los datos faltantes

No se ha previsto ninguna asignación de datos para la gestión de datos perdidos o faltantes.

10.6. Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico

Todos los datos inesperados se revisarán durante el proceso de revisión a ciegas. Después del proceso de revisión ciega, y antes de abrir el ciego, se elaborará un plan estadístico definitivo, en el que se detallará cada variable y se explicarán todas las desviaciones del protocolo con respecto a los métodos estadísticos previstos.

10.7. Poblaciones de análisis

Todos los pacientes aleatorizados se tendrán en cuenta en el informe estadístico, con la excepción de aquellos que retiren su consentimiento informado y manifiesten expresamente que retiran su permiso para emplear sus datos.

Población por Intención de Tratar:

Todos los pacientes que se asignen de manera aleatoria se incluirán en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes incluidos en la población por ITT se tendrán en cuenta para el análisis principal de eficacia y para los análisis de seguridad principales y secundarios.

Población Por Protocolo:

La población por protocolo (PP) se definirá como aquellos pacientes incluidos en la población ITT y a los que se les administre como mínimo una dosis de la medicación del estudio, sin desviaciones mayores del protocolo que puedan tener un impacto en las valoraciones principales del estudio. Estas desviaciones serán valoradas durante la revisión de los datos previa al cierre de la base de datos. Esta población se empleará en análisis de sensibilidad de los resultados.

11. Control de calidad y Garantía de Calidad

11.1. Control de calidad

Se realizará una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal designado por el promotor y especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

11.2. Acceso directo a los datos / documentos fuente

El monitor o monitores del estudio tendrán acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de los mismos.

El estudio podrá ser revisado y auditado a instancias del promotor, del centro donde se realice la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo requieran.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de la paciente.

12. Ética

12.1. Conducción ética del estudio

Este estudio será llevado a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en los países en los que se lleve a cabo.

Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

12.2. Autorizaciones

Se obtendrá y documentará la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente al centro participante antes de iniciar el estudio en el mismo.

Se obtendrá y documentará la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de iniciar el estudio.

El investigador será el interlocutor del CEIC correspondiente a su centro en todo lo referente al presente estudio. Mantendrá informado al CEIC de la evolución del estudio en el centro y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan.

Cualquier modificación relevante al protocolo después de la aprobación de éste deberá recibir aprobación expresa del CEIC y la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de su

implementación, salvo que concurren circunstancias de riesgo para los sujetos participantes, en cuyo caso se implementarán de inmediato en espera de las aprobaciones correspondientes.

12.3. Consentimiento informado

El Investigador se responsabilizará de suministrar a cada paciente una hoja de información sobre el producto experimental y los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, la cual deberá ser leída por el paciente. El investigador comentará personalmente la información con el paciente, en un lenguaje e idioma que le sean comprensibles. El investigador deberá explicar a los pacientes que son totalmente libres de rechazar su participación en el estudio o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Asimismo el investigador se responsabilizará de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio. El paciente anotará su nombre, firmará y fechará de forma manuscrita el documento, del cual recibirá una copia. El investigador será responsable de que no participe ningún paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

13. Gestión de datos y mantenimiento de registros

13.1. Cuadernos de recogida de datos

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentará un cuaderno de recogida de datos o CRD. Esto es de aplicación también para los pacientes que no finalicen el seguimiento completo previsto en el ensayo.

Todos los cuadernos de recogida de datos deberán ser rellenados de forma legible por personal debidamente autorizado a ello mediante la hoja de registro de firmas. Los errores se deberán tachar pero no borrar, añadiéndose al margen la corrección debidamente firmada y fechada por el investigador o persona autorizada.

El investigador deberá guardar una copia completa de cada cuaderno de recogida de datos durante el periodo y en las condiciones establecidos en el siguiente apartado.

13.2. Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creará una base de datos informatizada en la que se grabarán la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se cree una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

Se realizará un plan de gestión de datos antes del inicio de la definición de la base de datos en el que se detallará el proceso de grabación y los controles de errores y consistencia que se realizarán sobre los datos grabados. Se generará un diccionario de variables en el que se detallará la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generarán solicitudes de aclaración destinadas a los investigadores para su verificación o corrección, que se tratarán de manera equivalente a los CRDs.

El acceso a la base de datos estará restringido al Gestor de datos (diseño, entrada y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizará una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento, de la medicación prohibida, de los acontecimientos adversos, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declarará una base de datos definitiva que se registrará con firma y fecha. Se conservarán dos copias protegidas contra escritura de la misma, y se generarán listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo. La base de datos definitiva se destinará al análisis estadístico.

13.3. Mantenimiento de registros y archivo

13.3.1. Documentos esenciales y archivo del estudio

Toda la documentación esencial del ensayo clínico será archivada en un fichero maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se asegurará por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluirá:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.
- Modelos de todas las versiones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado
- Permisos de los CEIC
- Autorizaciones de las Autoridades Sanitarias
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Lista de asignación aleatoria y códigos de asignación de tratamientos
- Cuadernos de Recogida de Datos individuales
- Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones.
- Análisis estadístico.
- Notificaciones de Acontecimientos Adversos
- Informe final
- Certificados de auditorías
- Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicados en el estudio
- Financiación del estudio y pagos a los investigadores
- Correspondencia

13.3.2. Confidencialidad de los datos

El investigador debe asegurar el derecho a la intimidad de los pacientes y debe proteger su identidad frente a terceras partes no autorizadas. El monitor del estudio podrá tener acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantendrá actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que conservará junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro. No debe constar el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos o documentación del estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultarán los nombres de los pacientes se incluirá en el archivo maestro del estudio.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de la paciente.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

14. Financiación y seguros

14.1. Financiación

El proyecto cuenta con una financiación parcial dentro del programa de Becas Taulí de Investigación. No existen otras fuentes previstas de financiación para el proyecto.

14.2. Seguro

El promotor dispone de un seguro contratado con la compañía Zurich seguros que cubre los conceptos y compensaciones establecidos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

15. Informe y publicación de los resultados

15.1. Informe final

Se realizará un informe final del estudio considerando todos los pacientes incluidos en el mismo. Esto será de aplicación también en caso de finalización prematura del estudio por cualquier causa.

Se enviará un informe final del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

15.2. Publicación

El promotor velará por la publicación de los resultados del estudio. El promotor coordinará la publicación del estudio en su totalidad y se velará por la aplicación de las normas de autoría correspondientes en base a las instrucciones incluidas en las normas "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship."

Todos los resultados del estudio son de la propiedad exclusiva del Promotor. Los investigadores se comprometen a no publicar total ni parcialmente los resultados del presente estudio sin el acuerdo expreso y escrito del Promotor.

16. Referencias

1. Lobo R, López Cortijo C, de la fuente R. et al. Cirugía endoscópica nasosinusal: revisión de 1093 casos. *Acta otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 435-40.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar; 50: 1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
3. Kaira G, Keir J, Tahery J. Prevention of blood staining of endoscopic tip during FESS: sleeve technique. *J Laryngol otol* 2009; 123:1358-9.
4. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2004; 114:1042-6.
5. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch otolaryngol head neck Surg* 2009; 135: 1005-9.
6. Yang JJ, Jil Q, Wang ZY, Sun J, Wang QP, Li ZQ et al. Local anestehsia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1471-6.
7. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK. Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 437-41.
8. PJ Wormald. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. *Cirugía endoscópica nasal 2ª Edición*. Editorial Amolca 2009.
9. Mortuarire G, Bahij J, Maetz B, Chevaie D. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology* 2008; 46: 285-8.
10. Cannon CR. Video documentation of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1989, 101: 629-32.
11. Athnasiadis T, Beule A, Embate J, Steinmeier E, Field J, Wormald PJ. Standardized video-endoscopy and surgical field grading scale for endoscopic sinus surgery: a multi-centre study. *Laryngoscope* 2008; 118: 314-9.
12. Yanagisawa E. The use of video in ENT endoscopy: its value in teaching. *Ear Nose Throat* 1994; 73: 754-63.
13. Turan G, Dincer E, Ozgultekin A et al. Comparación de la dexmedetomidina, remifentanilo y esmolol en la anestesia hipotensora controlada. *El diario de internet de Anestesiología* 2008; vol 17, nº2.
14. Boezaart AP, van der merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusiade-and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 373-6.
15. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005; 19: 514-20.
16. Leopold H, Eberhart MD, Benedikt J. Intravenous Anesthesia provides Optimal Surgical Conditions During Microscopic and Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope* 2003; 113: 1369-73.
17. Rathjen T, Bockmühl U, Greim CA. Modern anesthesiologic concepts supporting paranasal sinus surgery. *Laryngorhinootologie* 2006; 85: 20-3.

18. Sivaci R, Yilmaz MD, Balci C, Erincler T, Unlu H. Comparison of propofol and sevoflurane anesthesia by means of blood loss during endoscopic sinus surgery. *Saudi Med J* 2004; 25: 1995-8.
19. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, Talmon Y, Ivry S. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery--the effect of the mode of ventilation--a randomized, prospective, double-blind study. *Laryngoscope* 2009; 119: 2449-53.
20. Tirelli G, Bigarini S, Russsolo M, Lacangelo U, Gullo A. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta otorhinolaringol Ital* 2004; 24: 137-44.
21. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100: 50-4.
22. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007; 67: 1053-76.
23. Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, Almenza L, Grenapin O, Mantz J. Effects of premedication on dose requirements for propofol; comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth*. 1998; 80: 733-6
24. Welfringer P, Manel J, Garric J. Clonidine premedication and isoflurane anesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 125-31.
25. Marchal JM, G-omez-Luque A, Martos-Crespo F, Sanchez de la Cuesta F, Martínez-López MC, Delgado-Martinez AD. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 627-33.
26. Toivonen J, Kaukinen S. Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta anaesthesiol Scand* 1990; 34: 653-7.
27. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol scand* 2006; 50: 135-43.
28. Beninger FG, Pritchard SJ. Clonidine in the management of blood pressure during rhytidectomy. *Anesthet Surg J* 1998; 18: 89-94.
29. Woodcock TE, Millard RK, Dixon J, Prys-Roberts C. Clonidine premedication for isofluorane-induced hypotension. Sympathoadrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapour requirement. *Br J Anesth* 1998; 60: 388-94.
30. Fanini D, Poglio M, Marci MC, Iovinelli G, Antenucci F. Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. the effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol* 1998; 47: 453-64.
31. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 421-30.
32. Rivera P, Marina I, Morales G et al. Estudio comparativo con clonidina y propanolol en pacientes que se operen de rinolaplastia. *Rev. sanid mil* 1997; 51: 218-21.
33. Mugni M. Clonidina vs. fentanilo in epidural in caesarean: advantages and disadvantages. *Cordoba* 2007; 41: 28. (tesis doctoral)
34. Mohseni M, Ebneshahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. *J Anesth* 2011; 25: 614-7.
35. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ et al. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscòpic sinus surgery: an observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1505-11

36. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ et al. A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscòpic sinus surgery with clonidine-based or remifentanil-based hypotensive anaesthesia. *Rhynology* (Manuscrito 14-185, aceptado el 2 de Octubre 2014)
37. Bayram A, Ülgey A, Günes I, Ketenci I, Capar A, Esmoğlu A et al. Comparison between magnesium sulfate and dexmedetomidine in controlled hypotension during functional endoscopic sinus surgery. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2015; 65: 61-7.
38. Mohamed MH, Hakim KYK. Comparative study between dexmedetomidine/nalbuphine and midazolam/nalbuphine in monitored anesthesia care during ear surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2014; 30, 7-12.
39. Lee J, Kim Y, Park C, Jeon Y, Kim D, Joo J, Kang H. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122: 421-6.
40. Shams T, El Bahnasawe NS, Abu-Samra M, El-Masry R. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol Saudi *Journal of Anaesthesia* 2013; 7, 175-80.
41. Aboushanab OH, El-Shaarawy AM, Omar AM, Abdelwahab HH. A comparative study between magnesium sulphate and dexmedetomidine for deliberate hypotension during middle ear surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2011; 27, 227-32.
42. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120: 586-92.
43. Dogan R, Erbek S, Gonencer HH, Erbek HS, Isbilen C, Arslan G. Comparison of local anaesthesia with dexmedetomidine sedation and general anaesthesia during septoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 960-4.
44. Kol IO, Kaygusuz K, Yildirim A, Dogan M, Gursoy S, Yucel E et al. Controlled hypotension with desflurane combined with esmolol or dexmedetomidine during tympanoplasty in adults: A doubleblind, randomized, controlled trial. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2009; 70, 197-208.
45. Ayoglu H, Yapakci O, Ugur MB, Uzun L, Altunkaya H, Ozer Y et al. Effectiveness of dexmedetomidine in reducing bleeding during septoplasty and tympanoplasty operations. *J Clin Anesth* 2008; 20: 437-41.
46. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension during tympanoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 369-74.
47. Durmus M, But AK, Dogan Z, Yucel A, Miman MC, Ersoy MO. Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 447-53.
48. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021038s022lbl.pdf
Accedido el 25 de marzo de 2015.

9.2. Anexo 2.- Información al paciente

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

TÍTOL DE L'ESTUDI: Assaig clínic aleatoritzat obert per a comparar el sagnat durant la cirurgia endoscòpica nasal després d'una anestèsia hipotensiva amb clonidina o amb dexmedetomidina.

Codi del PROMOTOR: ORL-CENS-2015

PROMOTOR: Servei d'Otorinolaringologia. Hospital Sabadell.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra Alda Cardesín Revilla.

Servei d'Otorinolaringologia (ext: 29.274)

CENTRE: Hospital Parc Taulí de Sabadell / Clínica del Vallés.

INTRODUCCIÓ

Ens dirigim a vostè per informar-li sobre un estudi d'investigació en el qual se li convida a participar. L'estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica corresponent i l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris, d'acord amb la legislació vigent, el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments.

La nostra intenció és només que vostè rebi la informació correcta i suficient perquè pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per això llegiu aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació. A més, podeu consultar amb les persones que considereu oportunes.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produeixi cap perjudici en el seu tractament.

DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI:

Dins dels ossos de la galta, al voltant dels ulls i darrere del nas, disposem d'unes cavitats anomenades sinus que en condicions normals contenen aire i que estan comunicades amb les fosses nasals. De vegades aquests sinus es poden inflamar o infectar donant lloc a una malaltia que anomenem sinusitis, i les seves complicacions. Molts pacients que pateixen aquesta malaltia milloren amb tractament per via oral o amb gotes aplicades a les fosses nasals però en altres casos és necessari un tractament amb cirurgia, sobretot en casos recurrents o quan apareixen complicacions.

La cirurgia habitualment es realitza accedint als sinus a través de les fosses nasals utilitzant un instrumental adequat, amb una càmera i un llum que permeten al cirurgià veure l'interior d'aquestes cavitats.

El seu metge ha considerat que el tractament de la seva malaltia és amb cirurgia per no haver respost al tractament mèdic i per tant requereix ser operat mitjançant una tècnica com la descrita anteriorment en la qual s'accedeix a aquestes cavitats a través de les fosses nasals

Perquè el cirurgià visualitzi bé les cavitats i pugui realitzar correctament l'operació és molt important que no hi hagi molta sang en aquestes cavitats durant l'operació, ja que la presència de sang impedeix visualitzar correctament la zona, i pot allargar la durada de l'operació o fins i tot impedir que es pugui realitzar satisfactòriament.

Per reduir el sagnat durant la cirurgia i facilitar que aquesta es realitzi amb èxit es solen emprar medicaments que redueixen la pressió arterial durant l'operació, i que per aquest motiu poden disminuir la arribada de sang als teixits i reduir el sagnat durant la cirurgia.

Entre les diferents opcions que hi ha per a disminuir la pressió arterial durant la cirurgia hi ha dos medicaments, la clonidina i la dexmedetomidina. Aquests medicaments actuen mitjançant un mecanisme comú, consistent en un bloqueig a nivell del cervell de l'efecte de l'adrenalina i la noradrenalina, unes substàncies naturals que tenim a l'organisme i que augmenten la pressió arterial en situacions d'estrès. Malgrat actuar de manera semblant, i malgrat tots dos han demostrat que van bé per a reduir la pressió arterial durant la cirurgia, creiem que hi ha algunes diferències entre aquests dos medicaments que poden fer que un sigui millor que l'altre. Si això fos així, és important que sabem quin dels dos és millor, per tal que malalts com vostè es puguin operar en les millors condicions i augmentar així la qualitat dels resultats quirúrgics.

És per això que se li proposa participar en aquest estudi que pretén comparar dos medicaments que habitualment s'utilitzen en la pràctica clínica i que són la clonidina i la dexmedetomidina, i veure quin d'ells produeix menys sagnat, amb el benefici d'identificar quin dels dos s'associa a menys sagnat, i utilitzar aquest en el futur.

A l'estudi participaran aproximadament 94 pacients d'ambdós sexes, majors de 18 anys i menors de 65 anys d'edat, que seran intervinguts a l'Hospital Parc Taulí durant un període de 15 mesos.

La seva participació en l'estudi consisteix en el següent:

A vostè se li ha proposat el tractament habitual per a la seva malaltia, que consisteix en cirurgia accedint a través de les fosses nasals que és, i el mateix que es proposaria si no participés en l'estudi.

Si vostè decideix participar en l'estudi serà assignat a l'atzar a rebre durant l'operació un dels dos medicaments que es pretenen comparar i que s'utilitzen en la pràctica habitual en el seu hospital. La resta del procés (tipus d'intervenció, cirurgià que l'operarà, durada de l'ingrés hospitalari, proves a realitzar, cures postoperatòries ...) seran idèntics al que haurien estat si vostè no participés en aquest estudi.

BENEFICIS I RISCS DERIVATS DE LA SEVA PARTICIPACIÓ EN L'ESTUDI

Dels resultats de l'estudi es pretén extreure conclusions que permetin triar el millor d'aquests dos medicaments per a intervencions futures, amb el benefici social que se'n deriva per a tots els futurs pacients que hagin de ser operats de la mateixa manera.

Els riscos derivats de la seva participació en l'estudi són els mateixos de la pràctica clínica habitual, ja que es proposa comparar dos medicaments que s'utilitzen habitualment en aquest tipus d'operació.

TRACTAMENTS ALTERNATIUS

Si vostè decideix no participar en l'estudi, no hi haurà cap conseqüència negativa per a vostè. Serà operat de la mateixa manera pel mateix cirurgià i amb les mateixes atencions durant i després de l'operació, però el tipus d'anestèsia que rebí la decidiran entre el seu metge i el seu anestesista segons el seu criteri clínic.

El metge responsable de l'estudi li donarà tota la informació que vostè necessiti sobre l'estudi i els medicaments que es volen comparar,

Com a alternativa al tractament amb cirurgia de la seva malaltia existeix un tractament amb medicaments, que pot incloure medicaments que redueixen la inflamació i medicaments per tractar la infecció. Però si el seu metge li ha proposat participar en l'estudi és perquè en principi considera que el tractament de la seva malaltia ha de ser amb cirurgia, per no haver respost al tractament mèdic.

ASSEGURANÇA

El promotor de l'estudi disposa d'una pòlissa d'assegurances tal i com demana la legislació vigent i que li proporcionarà la compensació i indemnització en cas de danys a la seva salut o de lesions que es puguin produir en relació amb la seva participació en l'estudi.

CONFIDENCIALITAT

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ha d'ajustar al que disposa la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de protecció de dades de caràcter personal. D'acord amb el que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, per a això s'haurà d'adreçar al seu metge durant l'estudi.

Les dades sobre vostè que es recullen a l'estudi estaran identificades mitjançant un codi, i només el seu metge de l'estudi / col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a cap persona, llevat d'excepcions en cas d'urgència mèdica o requeriment legal.

Només es transmetran a tercers les dades anònimes recollides per a l'estudi, que en cap cas podran contenir informació que puguin identificar-vos directament, com a nom i cognoms, inicials, adreça, número de la seguretat social, etc. En el cas que es produeixi aquesta cessió, serà per als mateixos fins de l'estudi descrit, i sempre garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent al nostre país.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringit al metge de l'estudi / col·laboradors, autoritats sanitàries (Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris), al Comitè Ètic d'Investigació Clínica i personal autoritzat pel promotor, quan ho necessitin per tal de comprovar les dades i els procediments del estudi, però sempre mantenint la confidencialitat d'acord amb la legislació vigent.

COMPENSACIÓ ECONÒMICA

El metge de l'estudi és el promotor d'aquest, i no percebrà cap remuneració per realitzar el mateix.

La vostra participació en l'estudi no us suposarà cap despesa addicional, no haurà de pagar pels medicaments de l'estudi ni per cap altre procediment.

ALTRA INFORMACIÓ RELLEVANT

Qualsevol nova informació referent als fàrmacs utilitzats en l'estudi que pugués afectar la seva disposició per participar en l'estudi i que es descobris durant la seva participació, li serà comunicada pel seu metge com més aviat millor.

Si vostè decideix retirar el consentiment per a participar en aquest estudi, cap dada nova serà afegida a la base de dades i vostè podrà exigir la destrucció de totes les mostres identificables prèviament retingudes per evitar la realització de noves anàlisis.

També ha de saber que pot ser exclòs de l'estudi si el promotor o els investigadors de l'estudi ho consideren oportú, ja sigui per motius de seguretat, per qualsevol esdeveniment advers que es produeixi per la medicació en estudi, o perquè considerin que no està complint amb els procediments establerts. En qualsevol cas, vostè rebrà una explicació adequada del motiu que ha ocasionat la seva retirada de l'estudi.

En signar el full de consentiment adjunt, es compromet a complir amb els procediments de l'estudi

9.3. Anexo 3.- Consentimiento informado

Formulario de consentimiento del paciente

Código del estudio: ORL-CENS-2015

Yo, (nombre y apellidos manuscritos por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre y apellidos del investigador manuscritos por el investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del paciente

Firma del Investigador

Nombre

Fecha *(escrita por el paciente)*

Nombre

Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Persona de contacto: _____ Teléfono _____