

Comparación de los efectos clínicos entre dexmedetomidina vía oral e intranasal para sedación preanestésica en niños entre 2 y 10 años

Dr. Orlando Carrillo-Torres,* Dra. Alma Dolores Arenas-Venegas,* Dra. Yara Yrais Lara-Flores*

* Departamento de Pediatría, Hospital General de México.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Orlando Carrillo-Torres
Calle Jardín Núm. 12,
Col. Belisario Domínguez XV,
Del. Tlalpan, México, D.F.
Tel: (55) 24 42 20 56

Recibido para publicación: 10-09-13.
Aceptado para publicación: 03-03-14.

Abreviaturas:
µg = microgramos
kg = kilogramo
VO = vía oral

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Antecedentes: La población pediátrica presenta temor, angustia de separación y hostilidad hacia los eventos quirúrgicos, por lo que la utilización de los medicamentos preanestésicos para la ansiólisis está indicada. La dexmedetomidina presenta ventajas en comparación con otros medicamentos ansiolíticos por su fácil almacenamiento y presentación. **Metodología:** Se aplica a pacientes entre 2 y 10 años dexmedetomidina a dosis de 2 µg/kg vía intranasal o vía oral, monitorizando por medio de escala de Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/SS) una hora previa a evento quirúrgico, y 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos al término, posteriormente se compararon medias de valores con prueba t de Student. **Diseño de estudio:** Experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal. **Resultados:** La administración de dexmedetomidina tanto por vía oral como por vía intranasal produce una sedación adecuada y similar a los 60 minutos. La administración intranasal produce sedación adecuada incluso desde los 30 minutos. **Conclusiones:** La seguridad hemodinámica en ambas vías es adecuada a dosis de dos microgramos por kilogramo con sedación más rápida por vía intranasal.

Palabras clave: Dexmedetomidina, sedación, efectos clínicos, pediátricos.

SUMMARY

Background: The pediatric population presents fear, separation anxiety and hostility toward surgical events, so that the use of preanesthetic medication for anxiolysis is indicated. Dexmedetomidine has advantages in comparison with other anti-anxiety drugs for their easy storage and presentation. **Methodology:** Patients applied to between 2 and 10 years dexmedetomidine dose of 2 µg/kg intranasally or orally, through monitoring Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/SS) scale event one hour prior to surgery, and 10, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes at the end, then compared average test values t Student. **Study design:** Experimental, comparative, prospective, longitudinal. **Results:** The administration of dexmedetomidine both orally and intranasally produce adequate sedation and similar to 60 minutes. Intranasal administration produces adequate sedation even at 30 minutes. **Conclusions:** The hemodynamic safety in both directions is suitable for a dose of two micrograms per kilogram faster sedation intranasally.

Key words: Dexmedetomidine, sedation, clinical effects, pediatric.

En la práctica de la anestesiología pediátrica una parte importante es la adecuada sedación preanestésica cuyo objetivo es minimizar la ansiedad y los temores que presentan en relación a su grupo de edad como son: la separación de los padres, presentar complicaciones durante la cirugía, el despertar intraoperatorio, la incapacidad de finalizar la cirugía, el mantener por mucho tiempo una vía intravenosa y/o la muerte⁽¹⁾. Otros objetivos son la obtención de una adecuada estabilidad hemodinámica, disminución de requerimientos farmacológicos durante el transanestésico y para una adecuada emersión. Entre los fármacos que pueden lograr estos efectos se encuentran las benzodiacepinas, barbitúricos, opioides, propofol, ketamina y dexmedetomidina, la cual presenta ventajas pues no produce mal sabor, dolor y ardor en el sitio de aplicación a comparación con propofol y midazolam; tampoco sialorrea, hipertensión intragástrica o efectos psicomiméticos como la ketamina o depresión respiratoria como con los opioides⁽²⁻⁶⁾.

En general, pero particularmente en la edad pediátrica, se busca utilizar medicamentos que logren sedación manteniendo al paciente con tolerancia de estímulos nocivos para la colocación de catéteres endovenosos u otras invasiones, mientras mantiene una adecuada mecánica ventilatoria, responda órdenes verbales con adecuada apertura ocular, estabilidad hemodinámica y mantenga una adecuada protección de la vía aérea evitando así complicaciones como aspiración y obstrucción de la misma^(7,8).

La dexmedetomidina, a dosis sedante, disminuye de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc. A nivel de receptores, ejerce su acción hipnótico-sedante a nivel del *locus caeruleus* mediante su unión a receptores α_2A de este grupo celular, que provoca una disminución dosis-dependiente de la liberación de noradrenalina, con lo que disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia la corteza, lo cual se asocia con la transición del estado de vigilia al sueño^(4,9,10).

La dexmedetomidina causa fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y tensión arterial que no son dependientes de la edad pediátrica y se relaciona mayormente con las dosis utilizadas (mayores a 4 μg por kilogramo)⁽¹¹⁾. Los efectos sedantes y analgésicos de la dexmedetomidina intranasal, son efectivos y bien tolerados^(12,13).

La dexmedetomidina presenta ventajas en comparación con otros medicamentos por su fácil almacenamiento, diversidad y seguridad en la administración con la ventaja de utilizar un volumen pequeño e insípido⁽¹⁴⁾.

Comparada con otros ansiolíticos, la dexmedetomidina vía oral presenta menores puntajes de dolor, agitación, vómitos, temblores, menor trastorno psicomotriz en el período postoperatorio inmediato y un menor grado de amnesia anterógrada⁽⁹⁾. La tensión arterial media y la frecuencia cardíaca se mantienen estables durante los períodos intra y postoperatorios⁽¹⁵⁾, sin presencia de hipotensión severa o depresión respiratoria⁽¹⁶⁾.

Los cambios hemodinámicos y ventilatorios fueron mínimos con la utilización de dexmedetomidina oral, ofreciendo un volumen de administración pequeño e insípido^(17,18). La farmacocinética de la dexmedetomidina en niños es predecible con una vida media final de 1.8 horas⁽¹⁹⁾ con tiempo medio de recuperación de 32 minutos utilizando bolo de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

En cuanto a dosis del fármaco se ha demostrado que utilizarla en rango entre 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso es seguro por lo que la utilización de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nos da amplio margen de seguridad para administración vía oral o intranasal^(17,18).

METODOLOGÍA

Para la realización del estudio se siguieron las Guías Éticas Internacionales como la Declaración de Helsinki, el Código de Núremberg y el Informe Belmont.

El trabajo fue aprobado por los Comités de Ética y Metodología del Hospital General de México O.D. Registro: DI/11/203/3/58.

Mediante un ensayo clínico controlado se comparó el grado de sedación a la aplicación de dexmedetomidina vía oral versus intranasal para sedación preanestésica en niños entre los 2 y 10 años, revisando como objetivos secundarios los efectos hemodinámicos (tensión arterial y frecuencia cardíaca) y la saturación arterial entre la aplicación de 2 μg de dexmedetomidina/kg por vía oral y 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina por vía intranasal. Se incluyeron pacientes de 2 a 10 años, de ambos sexos, ASA I y II con consentimiento informado firmado por el representante legal no incluyendo a pacientes con deficiencia cognoscitiva o retraso psicomotor. Se aleatorizaron a los pacientes por medio de una tabla de números aleatorios, enumerando a partir del primero hasta el último y dividiendo en dos tablas: una para la intervención intranasal y otra para la oral, de manera que la disposición de los sujetos por edad fuera la misma; se administró dexmedetomidina vía intranasal u oral una hora antes del procedimiento anestésico; los pacientes incluidos ingresaron a quirófano, se monitorizó con pulsioximetría, FR, TA y FC, se llenó el formato para escala Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/SS) de sedación. Se continuó con la monitorización 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la dosis.

RESULTADOS

Se estudiaron 39 niños entre los 2 y 10 años; al total de niños se pre-medicó vía oral o nasal; cuatro de ellos no ingresaron a quirófano. Se registró y se tomó en cuenta el peso real de acuerdo a la talla para dosificación de la dexmedetomidina, la cual se administró cuando el paciente ingresó a sala preanestésica monitorizada.

Se analiza estadísticamente por medio de *t* de Student para comparar las medias de los valores (Figura 1).

Se encuentran diferencias significativas en la frecuencia cardíaca entre el grupo vía oral y el grupo intranasal después de 50 minutos de la administración del medicamento con $p: 0.0004$ a los 50 minutos y $p: 0.001$ a los 60 minutos sin disminución en ambos grupos a menos de 65 latidos por minuto (Cuadro I).

En las variables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y saturación parcial de oxígeno, no se encontraron diferencias significativas (Cuadro II).

En cuanto a la sedación descrita, se valoró por escala de Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/SS) en cinco grados (5: despierto, 4: sedado/obedece órdenes complejas, 3: sin respuesta a órdenes verbales pero sí a estímulos, 2: sin respuesta a estímulo superficial, 1: sin respuesta a estímulo intenso); se consideró adecuadamente

sedado al paciente entre grado 2 y 3; y se documentó que la vía intranasal lograba una adecuada sedación en un tiempo menor, $p= 0.007$ a los 30 minutos y $p= 0.0001$ a los 40, 50 y 60 minutos.

DISCUSIÓN

Éste es el primer trabajo en la literatura médica que compara los efectos de dos vías diferentes de administración de dexmedetomidina para sedación en niños.

En los 39 pacientes pediátricos estudiados al igual que lo descrito en estudios independientes por Yuen y cols. y Kamal y cols.^(13,15) se observó disminución en los parámetros hemodinámicos en relación al valor basal, al igual que aumento de

Cuadro I. Diferencias hemodinámicas entre sedación con dexmedetomidina intranasal y oral (Valor p).

	Basal	10'	20'	30'	40'	50'	60'
FC	0.412	0.912	0.305	0.355	0.011	< 0.001	0.001
TAS	0.514	0.931	0.648	0.664	0.977	0.995	0.535
TAD	0.341	0.607	0.346	0.726	0.803	0.859	0.780
Sp O ₂	0.456	0.845	0.458	0.938	0.196	0.073	0.782

En este cuadro podemos apreciar que la diferencia de las variables hemodinámicas es estadísticamente significativa solamente en frecuencia cardíaca y posterior a los 50 minutos.

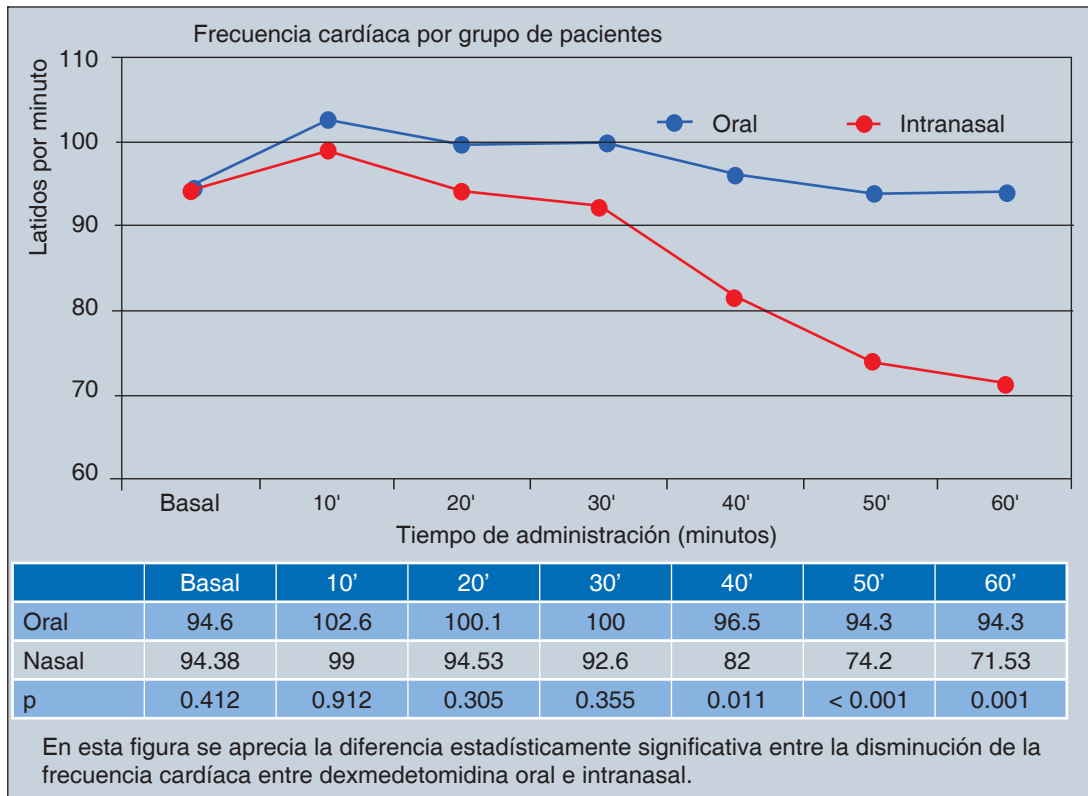


Figura 1.

Diferencia en sedación entre dexmedetomidina oral e intranasal.

Cuadro II. Calidad en la sedación de dexmedetomidina oral comparada con intranasal.

	Oral			Intranasal			p
	n	Sedado	%	n	Sedado	%	
Basal	18	0	0	21	0	0	0
10'	18	0	0	21	0	0	0.331
20'	18	0	0	21	0	0	0.320
30'	18	0	0	21	5	23.8	0.007
40'	18	1	5.56	21	17	81	< 0.001
50'	18	3	16.7	21	19	90.5	< 0.001
60'	18	4	22.2	21	20	95.2	< 0.001

Los datos proporcionados nos muestran una significancia estadística al comparar los grupos de dexmedetomidina intranasal contra vía oral para sedación preanestésica desde el minuto 30 luego de la administración del fármaco.

sedación después de que recibieron dexmedetomidina por vía oral o intranasal con dosis de 2 µg/kg, dosis única.

En la sedación se encontró diferencia en rapidez y potencia entre la vía intranasal y la vía oral, puntualizado a los 40 minutos donde solamente un paciente se encontraba en sedación grado 2/3 por la vía oral mientras que 17 pacientes ya se encontraban con sedación grado 2/3 por vía intranasal.

Este trabajo puede ser considerado como muestreo para trabajos posteriores en donde la población estudiada pueda ser más representativa.

Una debilidad en el estudio es la variabilidad entre las frecuencias cardíacas entre niños de 2 a 10 años, aunque las comparaciones fueron entre medias y la distribución de la población fue heterogénea.

CONCLUSIONES

La administración de dexmedetomidina con dosis de 2 µg/kg en pacientes entre los 2 y 10 años produce una sedación similar después de 60 minutos, aunque la potencia y la rapidez es mayor en la vía intranasal, sobre todo en niños entre los 2 y 6 años y entre los 40 y 60 minutos posteriores a la aplicación. Por tanto, la vía intranasal es más rápida para la sedación, sin presentar mayores efectos adversos que la oral, con la ventaja adicional de presentar menor dificultad para la deglución por parte del paciente pediátrico.

La seguridad hemodinámica en ambas vías es adecuada, sin presencia de efectos adversos por la administración del medicamento.

REFERENCIAS

- Quiles S, Méndez FX, Ortigosa JM. Preocupaciones prequirúrgicas: estudio empírico con población infantil y adolescente. *An Pediatr Anales de Pediatría*. 2001;55:129-134.
- Sanchez E, Chavez O, Hernandez D. Dexmedetomidina en anestesia pediátrica. *Anestesia en México*. 2006;(Supl. 1):112-119.
- Zub D, Berkenbosch J, Tobias J. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatric Anaesth*. 2005;15(11):932-938.
- Alfonso J, Reis F. Dexmedetomidina. Rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anestesiología*. 2012;62:118-133.
- Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu agonists. *Crit Care Clin*. 2009;25:451-459.
- Jia JE, Chen JY, Hu X, Li WX. A randomized study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children. *Anaesthesia*. 2013;68:944-949.
- Litvan H, Jensen EW, Maestre ML y cols. Comparación de la efectividad de un índice de potenciales auditivos y un índice bispectral con los signos clínicos en la determinación de la profundidad hipnótica durante la anestesia con propofol y sevoflurano. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2000;47:447-457.
- Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 2000;92:55-66.
- Mato M, Pérez M, Otero J y cols. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2002;49:407-420.
- Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:691-693.
- Mason K, Zgleszewski S, Dearden J. Pediatric pain management and sedation. *J Pediatric*. 2010;31:45-47.
- Petroz G, Sikich N, James M. Fase I, estudio multicéntrico de la farmacología y farmacodinamia de la dexmedetomidina en niños. *Anesthesiology*. 2002;78:317-22, 2002.
- Yuen V, Irwin M, Hui T. Una evaluación doble ciego de los efectos sedantes y analgésicos de la dexmedetomidina intranasal. *Anesth Analg*. 2007;105:374-380.
- Berkenbosch JW, Zub D, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine in children: 61. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):117.
- Kamal K, Soliman D, Zakaria D. Dexmedetomidina oral contra midazolam oral como premedicación en niños. *Shams Journal of Anesthesiology*. 2008;45:109-112.

16. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H. Efectos sedativos, hemodinámicos y respiratorios de la dexmedetomidina en niños llevados a resonancia magnética: resultados preliminares. *BJA*. 2005;13:101-105.
17. Álvarez I, Gallardo L, Martínez E. Dexmedetomidina oral como medicación preanestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. *An Med (Mex)*. 2006;51(3):113-119.
18. Álvarez I, Gallardo L, Martínez E, Alonso A, Gutiérrez A, Mendoza R. Efectos de la administración oral de dexmedetomidina pre-anestésica en pacientes pediátricos. En: *Memorias del XXXIX Congreso Mexicano de Anestesiología y Curso de Actualización*. 2005: p. 422.
19. Rosen D, Daume J. Corta duración de largas dosis de dexmedetomidina en un paciente pediátrico durante una sedación. Reporte de un caso. *Anesth Analg*. 2006;103:68-69.