

Artículo de Investigación

Eficacia de dexmedetomidina como medicación anestésica vs midazolam en pacientes pediátricos

¹García-González JL, ²Luévano-Rodríguez I, ³González-Hernández M. ¹Médico Residente de la especialidad de Anestesiología.

²Médico Anestesiólogo Servicio de Anestesiología. ³Médico Anestesiólogo. Servicio de Anestesiología.

¹²³Hospital General SSA, León, Guanajuato, México.

Resumen

La medicación anestésica debe ser obligatoria en los pacientes pediátricos, y parte integral y fundamental en la práctica de la anestesia pediátrica, la medicación puede ser administrada por diversas vías (oral, nasal, intramuscular, sublingual y rectal). El midazolam es el fármaco más utilizado. Sin embargo, el empleo de la dexmedetomidina en sedación pediátrica en los últimos años ha tomado prioridad en diferentes situaciones. **Métodos:** Se diseñó un estudio experimental prospectivo, aleatorizado, transversal. Se incluyeron sesenta niños de ambos sexos entre 5-10 años para cirugía electiva. La muestra fue dividida en dos grupos iguales. El grupo M recibió midazolam oral, 1 mg/k. El grupo D recibió dexmedetomidina intranasal 0.5 mg/k. La dosis fue administrada 30 minutos previos al ingreso al quirófano. Se incluyeron las escalas para sedación, separación de padres y respuesta a la venopunción. Consolidando los resultados como medicación efectiva o no efectiva. **Resultados:** Se obtuvo medicación efectiva y en 27 pacientes del grupo D y 16 pacientes del grupo M. Con un riesgo relativo de 1.52. Tres niños del grupo M fueron eliminados por escupir el fármaco y ninguno del grupo D. **Conclusión:** Ambos medicamentos son una buena opción para la medicación anestésica. Dexmedetomidina presento mejor separación de los niños de los padres al momento de transferirlos a la sala de quirófano. Pero no es suficiente como para realizar la venopunción sin causar dolor. **Palabras clave.** Dexmedetomidina intranasal, midazolam, medicación anestésica en niños.

Abstract

Anesthetic medication should be mandatory in pediatric patients, and integral and fundamental in the practice of pediatric anesthesia. The medication can be administered by various routes (oral, nasal, intramuscular, sublingual and rectal). Midazolam is the most widely used drug. However, the use of dexmedetomidine in pediatric sedation in recent years has taken priority in different situations. **Methods:** A prospective pilot study, randomized, cross was designed. Sixty children of both sexes between 5-10 years for elective surgery were included. The sample was divided into two equal groups. The M Group received oral midazolam, 1 mg/k. Group D received intranasal dexmedetomidine 0.5 mg/k. The dose was administered 30 minutes before to entering the operating room. We included the scales for sedation, separation from parents and response to venepuncture. Consolidating the results as effective or not effective medication. **Results:** Obtained effective medication in 27 patients of group D and 16 patients in the group M. Group with a relative risk of 1.52. Three boys from the Group M were eliminated by spitting the drug and none of the Group D. **Conclusion:** Both drugs are a good choice for anesthetic medication. Dexmedetomidine present better separation of children from parents at the time of transfer to the operating room. But it is not enough to practice venipuncture without causing pain. **Key words.** intranasal dexmedetomidine, midazolam, the anesthetic medication in children.

Introducción

La medicación anestésica es un término que describe cualquier administración farmacológica realizada antes del acto anestésico, siempre y cuando la indicación haya sido decidida en relación con el inminente procedimiento; a pesar de no ser enteramente correcto, con frecuencia se utiliza la palabra premedicación como sinónimo de medicación anestésica (1).

La práctica de la medicación anestésica se introdujo en la práctica clínica rápidamente, después de la introducción del éter y del cloroformo a mediados del siglo 19th. Diversos medicamentos han sido aplicados desde sedantes opioides y anticolinérgicos, con la finalidad de mejorar el periodo de inducción anestésica. Frecuentemente es administrada como un accesorio farmacológico para ayudar a aliviar el estrés y el pánico frente a la cirugía y promover una suave inducción anestésica (Davias 1995, Milinovsky 1996). Todo paciente manifiesta temor ante una intervención quirúrgica. En los niños este estado es más intenso, desproporcional e impredecible, donde se agrega temor al dolor, al enfrentarse a un medio desconocido y a la separación de los padres (2).

La medicación anestésica es obligatoria en los pacientes pediátricos parte integral y fundamental en la práctica de la anestesia pediátrica, situación que ocasiona utilizar diversos medicamentos administrados en diferentes tiempos y por diversas vías (oral, nasal, intramuscular, sublingual y rectal) para lograr este propósito. Desafortunadamente, cada medicamento y técnica de administración no carece de efectos indeseables y son poco prácticos, por lo que continúa la búsqueda de un fármaco y método de aplicación que mejoren y aseguren las condiciones de la inducción anestésica, sin ser un evento traumático. Los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos se utilizan en la práctica clínica desde mediados de 1970 para el tratamiento de hipertensión arterial, descongectivo nasal, sedante y finalmente como coadyuvante anestésico y de la analgesia regional; así como para otras condiciones, como el alcoholismo y la drogadicción (1).

Los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos se localizan en el sistema nervioso central y periférico a nivel de los ganglios autonómicos en sitios presinápticos y postsinápticos. Se han descrito tres subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos: α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} con una afinidad y homología entre ellos de 70 a 75%. Estos receptores se encuentran distribuidos en diversas estructuras del organismo con diferentes densidades y cada uno de ellos es responsable de respuestas específicas (2).

La *dexmedetomidina* (DDT) es un fármaco considerado como agonista α_2 puro dada su afinidad a receptores en proporción de 1,620:1 α_2 :a y con mayor selectividad para los receptores α_{2A} (1). Así como otros agonistas α_2 incorpora un anillo imidazólico en su estructura y el isómero activo de la *medetomidina*, activa los receptores α_2 -adrenérgicos cerebrales adrenérgicos y espinales, inhibiendo la transmisión neuronal, causando hipnosis y analgesia. La activación presináptica de los receptores α_2 inhibe la liberación de norepinefrina y por lo tanto interrumpe la propagación de señales dolorosas; mientras que la activación postsináptica en el sistema nervioso central limita la actividad simpática y disminuye la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (3).

La DDT fue aprobada por la FDA en 1999 para sedación en adultos durante la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos por un periodo no mayor a 24 horas; otras utilidades son como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico (3).

Los usos principales de la DDT son los siguientes (4).

1. Uso Preanestésico: La sedación y la ansiólisis son elementos fundamentales para una buena medicación anestésica, los antagonistas α_2 tienen ambos efectos.

Aanta y colaboradores realizaron un estudio; midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes medicados con midazolam (MDZ) o DDT sometidos a cirugía ginecológica menor, demostró que en ambos medicamentos la concentración de noradrenalina estaba disminuida, en el grupo con DDT. Atenuó la respuesta de catecolaminas ante la anestesia y la cirugía. De la misma manera, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar fue significativamente menor en mujeres medicadas con DDT. Se ha reportado que las dosis de inducción de tiopental o propofol disminuyen en pacientes medicados con agonistas α_2 (4).

2. Uso transanestésico: Los agonistas α_2 disminuyen la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatorio como postoperatorio; también se han demostrado menores requerimientos de anestésicos, tanto narcóticos como anestésicos inhalatorios. Otro de los efectos de estos medicamentos observados en el sistema nervioso central es la capacidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que la anestesia sea intravenosa, inhalatoria o regional. Estudios recientes sustentan que el incremento en la presión intraocular de los pacientes tratados con agonistas α_2 se encuentra atenuada al momento de la laringoscopia e intubación traqueal y que puede ser debido a reducción en la producción y a incremento de la absorción del humor acuoso (4).

3. Uso postanestésico: Los agonistas α_2 son de utilidad en los enfermos agitados hipertensos en la unidad de cuidados postanestésicos. En pacientes programados para cirugía electiva de oído, nariz o faringe bajo anestesia general, la incidencia de escalofrío posquirúrgico es de 40% y puede ser eliminada administrando agonistas α_2 . Así mismo, se eliminó el escalofrío en sujetos sometidos a artroscopia de rodilla bajo anestesia epidural. Diferentes estudios reportan menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administro algún agonista α_2 antes o durante la cirugía o incluso como analgésicos para el control de dolor durante el mismo posoperatorio (4).

El uso de la DDT se encuentra autorizado por la FDA para sedación en unidades de terapias intensivas (UTI) por un período no mayor de 24 horas. *Riker y Ramsay* utilizaron DDT para sedación de pacientes intubados en la unidad de cuidados intensivos, ellos encontraron que la reducción de la frecuencia cardíaca fue mayor en el grupo de DDT, y no se encontraron alteraciones hemodinámicas (2). El empleo de la DDT en sedación pediátrica en los últimos años ha tomado auge en diferentes situaciones tales como: sedación para ventilación mecánica, endoscopia de tubo digestivo y estudios de resonancia magnética. *Berkenbosch JW* y colaboradores reportaron su experiencia con DDT oral en 61 niños con alteraciones neuronales, para facilitar la colocación de accesos venosos periféricos y como agente anestésico en cuatro niños, administrando dosis entre 1.0 y 4.2 $\mu\text{g}/\text{k}$ y 45 a 60 minutos antes del procedimiento (2).

El MDZ es un *imidazol benzodicepina* con efecto depresor del sistema nervioso central incluyendo el sistema límbico y reticular, potencializa de manera reversible la acción del ácido gamma amino butírico (GABA) principal neurotransmisor inhibidor; lo que ocasiona sedación, efecto ansiolítico y amnesia anterógrada, sin propiedades analgésicas (5).

El MDZ es un agente soluble en agua, que se convierte en liposoluble con un pH fisiológico, por lo que cruza la barrera *hematoencefálica*; es activo dentro de los 2-3 minutos de la administración endovenosa con duración aproximada de 30 minutos, tiene metabolismo hepático extenso de *isoformas* de citocromo p450 subfamilia 3^a. El principal metabolito del MDZ es 1-hidroximidazolam, casi tan potente como el MDZ, con 20% de afinidad a los receptores de benzodicepinas. Tiene vida media de aproximadamente una hora. Los metabolitos son conjugados y eliminados por vía renal, aunque la infusión continua puede acumularlos. La infusión a dosis bajas afectivas puede minimizar la acumulación. La falla hepática y renal conduce a metabolismo disminuido y eliminación prolongada (5).

El MDZ sinergiza con anestésicos o depresores del SNC, al combinarse con medicamentos que inhiben el CYP3A4 como *eritromicina, itraconazol, fluconazol, verapamil* y se han descrito también cimetidina, ácido *valproico*. La teofilina antagoniza el efecto sedante del MDZ. La rifampicina reduce la concentración plasmática de MDZ oral. La *carbameceptina* puede incrementar el metabolismo hepático del MDZ. El antídoto del MDZ es el *flumaceni* (6).

Metodología

Después de obtener la aprobación del protocolo por los Comités de Investigación y Ética de la institución, así como el consentimiento informado de los padres de los pacientes, se realizó estudio prospectivo, aleatorizado, transversal y observacional. Se incluyeron pacientes pediátricos programados a sala de operaciones para cirugía de tipo electiva, ambos sexos, entre 5 a 10 años de edad, ASA I y II, que no tuvieran contraindicación para el MDZ o la DDT y que no hayan sido intervenidos quirúrgicamente. Se excluyeron pacientes hospitalizados, cirugías de urgencia, con enfermedad hepática, renal, cerebrovascular, neurológica, congénita, con glaucoma o cirugía intraocular, así como tener infección respiratoria superior. Se les administró el fármaco 30 minutos previos a la cirugía, la asignación al grupo se realizó en forma sistemática uno para cada grupo comenzando con el grupo D, el siguiente fue para el grupo M, y así sucesivamente, el grupo D correspondió a los niños con medicación con DDT a 1 $\mu\text{g}/\text{k}$ intranasal, el grupo M correspondió a los niños con medicación con MDZ a 0.5 mg/k vía oral. Se utilizaron las escalas para sedación (tabla 1), separación de padres (tabla 2) y venopunción (tabla 3). Se consolidaron los resultados observados según cada escala y se concluyó en medicación anestésica efectiva o no efectiva (7).

Tabla 1. Escala de sedación
Agitación
Responde rápidamente a nombre hablado en tono normal
Respuesta letárgica al nombre hablado en tono normal
Responde solo después el nombre al ser llamado en voz alta y/o repetidamente
Responde solo después levemente al pinchar o sacudir
No responde levemente al pinchar o sacudir
No responde a estímulos profundos

Tabla. 2 Separación del niño de los padres

Paciente temeroso y con llanto; no quieto	3
Paciente poco temeroso y/o llanto; quieto con tranquilidad	2
Paciente sin miedo, cooperativo, o dormido	1

Tabla 3. Respuesta a la venopunción

Rechazo del procedimiento o la infiltración con movimientos y/o llantos vigorosos	1
Rechazo del procedimiento o la infiltración con movimientos y/o llantos débiles	2
No rechazo del procedimiento o la infiltración, pero presenta movimientos y/o llantos muy débiles	3
Ausencia de movimientos o llanto durante el procedimiento o la infiltración de anestesia local	4

** Puntos de la escala de sedación menor o igual a 3. Puntos de escala de separación de padres menor o igual a 2. Puntos de escala de respuesta la venopunción mayor o igual a 3. (8,9)

Resultados

Se estudiaron 60 pacientes, 30 en el grupo de DDT y 30 en el grupo de MDZ, quedando eliminados del estudio tres pacientes, de este grupo, por haber escupido el fármaco. Las características demográficas de los pacientes se presentan en la (tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes

	Grupo D (n=30)	Grupo M (n=27)
Edad promedio (años)	6.6	7.2
Peso promedio (k)	17.5	18.6
Sexo (M/F)	20-oct	19-ago

De acuerdo con la escalas de sedación, separación de los padres y respuesta a la venopunción, se obtuvieron los siguientes resultados. La medicación considerada como efectiva, fue en 27 pacientes del grupo D y 16 pacientes del grupo M. (Tabla 5). Dando como resultado un riesgo relativo de 1.52 IC 95% 1.09 a 2.12 $X^2=7.25$ "Q" de yule: 0.7217. Lo anterior significa que los pacientes medicados con DDT tienen 1.52 veces más probabilidades de tener una medicación efectiva que los niños que reciben MDZ. Resultados que son estadísticamente significativos.

Adicionalmente, a la administración de DDT se observó disminución de la frecuencia cardíaca en un 40% y de la presión arterial en un 63% no así con el MDZ. No se observó depresión respiratoria en ningún paciente a la administración del MDZ.

No se obtuvo una buena respuesta a la venopunción con la administración de DDT y/o MDZ, requiriendo ambos grupos apoyo de anestesia inhalatoria para la colocación del catéter venoso periférico. Sin embargo, esto permitió observar una adecuada aceptación a la mascarilla facial y mínima resistencia a la inhalación del halogenado.

Tabla 5. Medicación

	Efectiva	No efectiva	Total
Dexmedetomidina	27	3	30
Midazolam	16	11	27
Total	43	14	57

Discusion.

Las funciones principales de la nariz son la función olfatoria, la humidificación y calentamiento del aire inspirado. Además de la función defensiva al actuar como una barrera frente a la entrada de diversos agentes patogénicos y sustancias nocivas. En el interior de la fosa nasal encontramos los cornetes, estructuras muy vascularizadas que tienen como función aumentar la superficie para facilitar el calentamiento y la humidificación del aire. Toda la superficie no olfatoria está recubierta por una mucosa de 2 a 4 mm de grosor, de epitelio pseudoestratificado con células filiales y células secretoras de moco. El volumen de un líquido teórico máximo de administración intranasal recomendado en humanos es de 150-180 μ l por fosa, aunque la distribución de este volumen dependerá de varios factores como el sistema de administración y la posición de la cabeza. Una parte del fármaco administrado puede pasar a la faringe donde puede absorberse por vía enteral y esto debe tenerse en cuenta en la posología y evaluarse mediante estudios farmacocinéticos. No obstante, hay trabajos que demuestran la eficacia de fármacos administrados por vía intranasal, como el de MDZ, indicado en situaciones en la que requiere un efecto relativamente rápido y no se dispone de acceso intravenoso (8).

Diversos fármacos han sido utilizados para medicación en el paciente pediátrico con la finalidad de proporcionar hipnosis y ansiolisis, así como permitir la separación de los padres sin estrés emocional y ofrecer una inducción anestésica segura y no traumática para el niño. Nuestro estudio demuestra que los niños medicados con DDT intranasal tuvieron significativamente mejores niveles de sedación, y una mejor separación de los niños de sus padres; resultados similares fueron encontrados por *Ghali y cols* (7).

Estudios previos donde comparan DDT intranasal con MDZ oral han documentado resultados similares; *Yuen* y colaboradores reportaron que la DDT intranasal produce más sedación que el MDZ oral (9). Pero por otro lado, *Schimdt y cols* no encontraron diferencia en los niveles de sedación y respuesta de separación de los padres. Es de esperarse que la DDT intranasal disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el período de sedación, se conoce que la DDT disminuye el flujo externo simpático y los niveles circulantes de catecolaminas. Resultados similares han sido obtenidos en el estudio de *Ghali y cols* (7).

No se observó depresión respiratoria en ningún niño, la saturación de oxígeno más baja detectada fue de 93% en el grupo de MDZ. Aun cuando la depresión respiratoria es una complicación esperada, especialmente en niños con factores de riesgo para depresión respiratoria, como niños muy pequeños, aquellos desnutridos o con enfermedades pulmonares o cardiopatías. *Álvarez Martínez y cols* (2) no encontraron datos de que la DDT a estas dosis para medicación cause depresión respiratoria, coincidiendo sus resultados con los del presente estudio (10,11).

Está bien descrito que la DDT posee efectos analgésicos, sin embargo en el presente estudio se demostró que a las dosis propuestas en este estudio no son suficientes; ya que ningún niño tuvo buena respuesta a la venopunción requiriendo para la realización de la técnica de venopunción anestesia inhalatoria, lo mismo sucedió con el grupo de MDZ. Resultados contrarios fueron reportados por *Ghali y cols*, donde ellos obtienen buena respuesta a la venopunción (6).

Así mismo, en el estudio de *Álvarez Martínez y cols* (2) reportaron colocación de catéter venoso periférico sin dolor, en nueve niños de un total de 30, a los 50 minutos de administrado el fármaco.

Una observación adicional fue que ambos grupos tuvieron una adecuada aceptación de la mascarilla facial y mínima resistencia a la inducción inhalatoria lo cual habla de una buena calidad de la ansiolisis.

En la práctica clínica de hoy en día la medicación anestésica en cirugía no es un procedimiento rutinario, aun en el paciente pediátrico, varias razones explican este procedimiento. La principal razón es que el tiempo de inducción de la anestesia general es mucho más corta que en el pasado, con la práctica del éter o el cloroformo. Por ejemplo el coeficiente de participación del éter es de 12, mientras que para el sevoflurano es de 0.65. Frecuentemente usamos un agente endovenoso cuya acción ocurre en 60 segundos. Sin embargo creemos conveniente especialmente en los niños seguir contando con las ventajas de la medicación en anestesia. Algunas de las más importantes son prevenir la náusea y el vómito, disminuir el periodo de excitación observada frecuentemente durante la inducción anestésica, disminuir las secreciones gástricas, disminuir los requerimientos de halogenados y prevención del dolor postoperatorio. La disminución de la ansiedad preoperatoria se ha observado hasta en un 80%, especialmente en niños y mujeres.

Conclusión

Tanto el MDZ como la DDT son una buena opción para la medicación anestésica. La DDT es probablemente una mejor opción comparada con el MDZ para la medicación.

La DDT da lugar a mejores niveles de sedación, fácil separación entre padres e hijos en el momento de transferirlos a la sala de quirófano, pero esto siempre y cuando se respete el inicio de acción del fármaco (12).

Referencias

1. Lugo de Vallín NV, et al. Bases farmacológicas de la medicación preanestésica. Boletín Médico de Postgrado 2006;XXII.
2. Álvarez Martínez I, Gallardo Alonso L, Martínez Leyva E, Alonso Mercado A, Gutiérrez Grados A, Mendoza Rivera R, Gibson Ana P. Dexmetomidina oral como medicación preanestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. Anales Médicos 2006; 51:113-119.
3. Sánchez Hernández E, et al. Dexmetomidina en Anestesia Pediátrica. Anestesia en México 2006; (supl 1):112-119.
4. Martínez Tejeda R, Zambada C, Álvarez González R, González Velázquez M, Yañez C, Reyes E, Díaz A, Domínguez B. Dexmetomidina versus Midazolam como premedicación para cirugía endoscópica de senos paranasales. Valoración de la estabilidad hemodinámica. An Med Asoc Med Hosp ABC 2004; 49:184-190.

5. Delgado Ocho MA. Uso de Midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. Investigación en salud. 2007; IX:(1).
6. Ashraf M. Ghali, et al. Preanesthetic medication in children: A comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam. Saudi Journal of Anaesthesia 2011;5:387-391.
7. Kunisawa Takayuki. Dexmedetomidina hydrochloride as a long-term sedative. Therapeutics and Clinical Risk Management 2011;7:291-299.
8. W. Funk, W. Jacob, T. Riedl. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. British Journal of Anaesthesia 2000; 84(3):335-40
9. Yunuen Vivian M. et al. A comparison of Intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in Pediatric Anesthesia: A Double-blinded randomized controlled trial. Anesth Analg 2008;106:1715-1721.
10. Valdivielso Serna A, et al. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IV): Analgesia y sedación para procedimientos y en la sala de urgencias. An Esp Pediatr 1998;49:91-104.
11. Paladino MA, Rojas J. Drogas conocidas en nuevas formas farmacéuticas: Midazolam jarabe. Rev Arg Anest 2001;59(1):27-31.
12. Sheen MJ, Chang FL, Shung-TH. Anesthetic premedication: New horizons of an old practice. Acta anesthesiologica Taiwanica 2014;52:134-142.