

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“COMPARACIÓN ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA POR VÍA ORAL PARA  
MEDICACIÓN PREANESTÉSICA EN NIÑOS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO**

**DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTA LA**

**DRA. RUIZ HERNANDEZ NANCY**

**ASESORES: DR. JUAN MANUEL CARREÓN TORRES**

**ASESOR METODOLÓGICO: M. en C.MIRNA ERÉNDIRA TORRES CASTAÑÓN**

**ASESOR ESTADISTICO: DR. JUAN MANUEL CARREON GOMEZ**

**ACAPULCO, GUERRERO; AGOSTO DEL 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

*Gracias Adán y Conchita por ser mis padres, compartirme su vida y estar conmigo siempre.*

*Gracias Adán, Norma, Mary por ser mis hermanos, crecer juntos y confiar en mí.*

*Gracias Fernando, Anita, Valentina y Ángel por ser mis hijitos y darme tanto cariño.*

*Gracias Mapache, siempre te recuerdo y vives en mi corazón.*

*Gracias Profesores por la enseñanza y consejos transmitidos.*

*Gracias Dios por ponerme en el lugar y momento indicado.*

*Gracias a la ilusión y felicidad que siempre me acompañan.*

*Gracias a ti...vida.*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>9</b>
<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>12</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>13</b>
<b>Metodología</b>	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>33</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>40</b>
<b>Resultados</b>	<b>43</b>
<b>Discusión</b>	<b>52</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>54</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>55</b>
<b>Anexos</b>	<b>57</b>

## 1.- INTRODUCCIÓN

El ingreso hospitalario para tratamiento quirúrgico puede crear en los niños temor, ansiedad y trastornos emocionales al abandonar la atmósfera de seguridad y confianza del hogar y estar en el ambiente desconocido del hospital. Esta situación se presenta con mayor frecuencia en los niños en edad preescolar, de 1 a 5 años.

La medicación preanestésica es parte fundamental del tratamiento del niño que va a ser sometido a anestesia y tiene como objetivos principales reducir la ansiedad, agitación y sufrimiento, así como disminuir la respuesta neuroendocrina y metabólica ante esta situación de estrés.

En la mayoría de los casos, tras una adecuada medicación preanestésica es posible separar a los niños de sus padres para ser conducidos al quirófano sin dificultades, la colocación sin dificultad de la mascarilla facial para la inducción inhalada de la anestesia e inclusive la realización de algunos procedimientos invasivos menores, como la colocación de líneas intravenosas.

La vía de administración ideal para la medicación preanestésica en niños es controversial aún, pero es deseable que no sume más trauma a la situación de angustia ya existente.

La medicación preanestésica por vía oral ha demostrado ser eficaz en niños en edad preescolar. Las ventajas de esta vía son la facilidad para administrar, la ausencia de dolor durante el procedimiento, así como su absorción en forma previsible y constante. La desventaja principal reportada hasta el momento es el sabor amargo.

El anesthesiólogo dedicado a la práctica general requiere utilizar técnicas que brinden seguridad al niño y disminuyan sus niveles de estrés preoperatorios para lograr con ello una evolución transoperatoria y postoperatoria más satisfactoria, así como una pronta recuperación.

Varios fármacos sedantes han sido utilizados para intentar disminuir el estrés peri operatorio en los preescolares, entre ellos el hidrato de cloral, los barbitúricos y las benzodiazepinas. De estas últimas el Midazolam ha mostrado gran eficacia, ya que su administración puede ser oral y su tiempo de inicio de acción es corto, con una rápida eliminación, permitiendo una sedación rápida y profunda. Estas características le confieren gran aceptación en la medicación preanestésica en anestesia pediátrica.

Existen otros fármacos que no son benzodiazepinas pero ofrecen ventajas potenciales para su administración en los niños, como es la Dexmedetomidina, ya que produce hipnosis, analgesia con importante bloqueo neurovegetativo y excelente estabilidad cardiovascular, así

como disminución de los requerimientos anestésicos. También puede utilizarse en forma oral ofreciendo una vía de administración adecuada.

Es deseable, por lo tanto, identificar el fármaco que ofrezca mayores beneficios cuando se utilice como medicación preanestésica por vía oral en este grupo de edad en particular, para conseguir una mejoría en la calidad de la atención anestésica de nuestros pacientes en edad preescolar y escolar.

## 2.- ANTECEDENTES

En 1850 Lorenzo Bruno sugirió el empleo de la Morfina para calmar al paciente antes de anestesiarlo, idea que puso en práctica Claudio Bernard. Después, al conocerse las propiedades farmacológicas de diversos fármacos se empezaron a utilizar combinaciones de éstos para obtener una mejor medicación preanestésica del paciente que iba a ser intervenido quirúrgicamente.

Se han hecho avances importantes en este campo; sin embargo los fármacos utilizados hasta el día de hoy no han llegado a un grado óptimo en el campo de la anestesia pediátrica, dadas las condiciones anatómicas, fisiológicas y psíquicas particulares del infante, por lo que existe la necesidad de buscar nuevas alternativas conforme se sintetizan nuevos fármacos. (8)

Diversos estudios han reportado que la medicación preanestésica en niños puede disminuir la ansiedad y facilitar la separación del niño de los padres. Uno de los fármacos más ampliamente estudiados es el Midazolam, el cual ha resultado eficaz para la medicación preanestésica cuando se administra por vía intramuscular, rectal, intranasal u oral.

Sjovall y colaboradores en 1984 en un estudio prospectivo compararon los efectos del Midazolam oral con los de la combinación de Meperidina y Atropina intramuscular utilizada como medicación preanestésica en niños mayores de 5 años. Concluyeron que el Midazolam a 200 µg/kg vía oral fue más efectivo para producir ansiolisis que la combinación de Meperidina 1 mg/kg y Atropina 10 µg/kg utilizando la escala de Ramsay. En el grupo de Midazolam se obtuvieron valores promedio de Ramsay de 3, en cambio en el grupo de Meperidina se obtuvieron puntuaciones de 2, ( $P < 0.05$ ). Uno de los efectos colaterales observados fue el aumento de las secreciones en el grupo de Midazolam al momento de la extubación, por lo que recomendaron que cuando se utilice este fármaco como premedicación oral sea acompañado de un agente anticolinérgico. (14)

Saarnivarra en 1988 reportó un estudio comparativo aleatorio doble ciego prospectivo en niños de 1 a 9 años de edad manejados con Midazolam o Hidrato de Cloral ambos en combinación con 0.03mg/kg de atropina antes de la inducción de la anestesia general. Los resultados mostraron que el Midazolam a dosis de 500 µg/kg produce ansiolisis ligera en niños menores de 5 años, pero a la misma dosis e inclusive a 400 µg/kg produce buena ansiolisis en los niños mayores de 5 años. (10)

Feld y colaboradores en 1988 en un estudio prospectivo aleatorio doble ciego, en un solo centro compararon los efectos del Midazolam oral a dosis de 250 o 500 µg/kg y placebo oral con Midazolam intramuscular a 100 o 200 µg/kg, así como placebo intramuscular. Formaron 6 grupos de estudio, a los 3 grupos de administración oral se les dio atropina 0.03mg/kg vía

oral, y los grupos a quienes se manejó por vía intramuscular recibieron atropina 0.03 mg/kg intramuscular. A los grupos de vía oral se les administraron los fármacos con 5 ml de jugo de manzana. El nivel de sedación se valoró cada 15 minutos usando una escala de tres puntos: 1) ansioso/combativo, 2) despierto/ligeramente ansioso y 3) dormido/tranquilo. El Midazolam intramuscular fue significativamente más efectivo que el placebo para provocar sedación tras los primeros 15 a 30 minutos de su administración. No hubo diferencias entre la vía oral e intramuscular en los niveles de sedación alcanzados, sin embargo sí hubo diferencias en la calidad de la inducción de la anestesia posteriormente, siendo menos combativos al momento de acercarse la mascarilla los pacientes del grupo de Midazolam vía oral. Concluyeron que el Midazolam vía oral a 500 µg/kg es una alternativa adecuada como medicación preanestésica al Midazolam intramuscular. (11)

En 1990 este mismo grupo de investigadores realizó un estudio doble ciego aleatorio, prospectivo en 124 niños de 1-10 años; comparando cuatro diferentes esquemas de medicación preanestésica: a uno le dieron placebo, a otro grupo Midazolam vía oral a 250 µg/kg, al tercer grupo Midazolam vía oral a 500 µg/kg Midazolam, y a un cuarto grupo le administraron Midazolam vía oral a 750 µg/kg. Todos los grupos recibieron Atropina a 30 µg/kg en 5 ml de jugo de manzana. El nivel de sedación fue valorado con una escala de tres puntos: 1) lloroso/combativo; 2) alerta/consiente y 3) adormilado/dormido. El grupo que recibió 750 µg/kg mostró una diferencia estadística en cuando al grado de sedación alcanzado a los 30 min de haberse administrado y al momento de la separación de los padres comparado con el grupo placebo. Sólo el 9% de los niños que recibieron altas dosis de Midazolam fueron combativos cuando se les separó de sus padres comparados con el 22% en los grupos a quienes se administró de 250 a 500 µg/kg de Midazolam y con el 42% en el grupo que recibió placebo. El nivel de aprehensión al entrar a la sala de operación fue significativamente menor en los grupos de 500 y 750 µg/kg comparados con placebo. También mejoró la calidad de la inducción en dichos grupos. Concluyeron que la dosis de 500 a 750 µg/kg de Midazolam por vía oral produce una medicación preanestésica eficaz para los pacientes menores de 10 años ambulatorios. (12)

Ya para el 2007 Kain y colaboradores en un estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo analizaron los efectos que tiene la edad y el estado emocional sobre la eficacia del Midazolam preoperatorio administrado a niños. Un total de 262 niños de 2-10 años participaron. Administraron 500 µg/kg por vía oral 20 a 40 minutos antes de la inducción anestésica. La ansiolisis fue evaluada con la escala de Yale. Observaron que el 57% de todos los niños tuvo una ansiolisis eficiente, mientras que 14% de ellos continuaron con estrés extremo. El grupo que respondió adecuadamente tiene un promedio de edad de 5.9 años, mientras que el grupo que no respondió eran más jóvenes, con edad promedio de 4.2 años (P= 0.001), por lo que concluyeron que este grupo más joven es más emocional y ansioso. (13)

En los últimos años, el empleo de la Dexmedetomidina para sedación en los niños ha tomado

auge en diferentes situaciones, tales como sedación para ventilación mecánica, endoscopia de tubo digestivo y estudios de resonancia magnética.

Recientemente, Berkenbosch y su grupo de investigadores estudiaron una cohorte retrospectiva; reportaron su experiencia con Dexmedetomidina oral en 13 niños de 4-14 años con alteraciones neuronales para facilitar la colocación de accesos venosos periféricos en 9 pacientes y como agente preanestésico en cuatro. Administraron dosis entre 1.0 - 4.2 µg/kg sin diluir 45 a 60 minutos antes del procedimiento. La sedación efectiva se presentó en 11 de los 13 niños. El grado de sedación adecuado para la obtención de muestras sanguíneas con mínimo estrés emocional se alcanzó a los 45-60 minutos de haberse administrado la dosis. Un paciente que recibió 1 mcg/kg presentó ansiedad cuando se le separó de sus padres y mostró dificultad para la inducción con mascarilla facial; en los otros 3 pacientes a quienes se les administró una dosis de 2.5 mcg/kg la separación de los padres fue aceptable y la inducción con mascarilla facial fue adecuada; en 7 de los 9 pacientes se logró el acceso venoso sin complicaciones y uno más presentó poca resistencia. (14)

Anttila y colaboradores reportaron un estudio prospectivo aleatorizado con 12 pacientes sanos adultos entre 20-27 años divididos en 4 grupos con vía de administración intramuscular, intravenosa, oral y sobre la mucosa bucal (retenían la solución 5 minutos sin deglutirla) de 2mcg/kg de Dexmedetomidina. Observaron que la biodisponibilidad de la Dexmedetomidina por vía bucal es de 82%, con una concentración plasmática máxima alcanzada a los 90 minutos, con un tiempo de latencia de 10-15 minutos para la concentración pico. La biodisponibilidad por vía oral es de 16% con una concentración plasmática máxima alcanzada a las dos horas con un tiempo de latencia entre 30 y 50 minutos. (15)

En el 2008 Yuen y colaboradores realizaron un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego compararon Dexmedetomidina intranasal y Midazolam oral como medicación preanestésica en niños. Evaluaron 96 pacientes entre 2 y 12 años divididos en tres grupos: uno recibió Midazolam 500 µg/kg vía oral; el segundo grupo recibió Dexmedetomidina intranasal 0.5 mcg/kg y el tercer grupo recibió Dexmedetomidina a dosis de 1 mcg/kg intranasal. Se valoró el grado de sedación con una modificación de la Escala de Valoración Observacional Alerta/Sedación cada 5 minutos. La sedación fue categorizada como satisfactoria cuando obtenían de 1 a 4 puntos y no satisfactoria 5 o 6 puntos. El comportamiento y el despertar se consideraron satisfactorios cuando tenían 1 o 2 puntos y no satisfactorio cuando tenían 3 o 4 puntos. Concluyeron que la Dexmedetomidina intranasal produce mayor grado de sedación que el Midazolam observándose cuando los pacientes fueron separados de los padres ( $P < 0.001$ ); así como al momento de la inducción de la anestesia ( $P = 0.016$ ). La Dexmedetomidina intranasal produjo mayor sedación que el Midazolam vía oral, pero la cooperación de los pacientes fue similar. Este estudio presentó limitantes como el no haber evaluado el tiempo de inicio el efecto ni el momento en que se alcanzó el mayor efecto tras las dosis de Dexmedetomidina. (16).

### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los múltiples trabajos publicados sobre medicación preanestésica se ha obtenido el mismo resultado: casi todos los sedantes son eficaces. El fármaco adecuado para la medicación preanestésica ha de ser individualizado y se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente, la duración de la cirugía, el tipo de inducción anestésica deseada y el perfil psicológico del niño y de su familia.

En el Hospital General de Acapulco no realizamos de forma rutinaria la medicación preanestésica por vía oral en los niños debido a que ya cuentan con una vía intravenosa cuando son admitidos en la sala de recuperación la cual es utilizada para la medicación intravenosa. Si protocolizamos el manejo preanestésico de este grupo particular de pacientes de acuerdo a la evidencia actual, evitaríamos la necesidad de insertar la vía intravenosa en piso, donde se efectúa sin ningún tipo de sedación o analgesia, produciendo estrés preoperatorio en un paciente que por su edad presenta un riesgo alto para el mismo. Esto se traduciría en una mejora la calidad de la atención anestésica, con los beneficios ya comentados previamente para el paciente.

Por lo anterior surge la necesidad de cambiar la técnica de medicación preanestésica en nuestro medio y utilizar los dos medicamentos que han demostrado ser más eficaces y tener menores efectos secundarios por vía oral en los niños: Midazolam y Dexmedetomidina, que están presentes en el cuadro básico de medicamentos de la Secretaría de Salud; por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cual medicamento produce mayor grado de sedación y menos efectos secundarios cuando se utiliza como medicación preanestésica oral en niños, el Midazolam o la Dexmedetomidina?

#### **4.- JUSTIFICACION**

En el 2009, en los quirófanos generales del Hospital General de Acapulco se realizaron 3318 cirugías, de las cuales 557 fueron cirugías en pacientes menores de 10 años, que representan el 16% de todos nuestros pacientes atendidos. En ninguno de estos casos se utilizó medicación preanestésica oral.

Sabemos que 30 al 60% de los niños a quienes no se administra medicación preanestésica se resisten a la colocación de mascarilla facial, haciendo más laboriosa y comprometida la inducción de la anestesia inhalada así como cualquier otra técnica anestésica. Debido entonces a que la medicación preanestésica es deseable en los pacientes pediátricos y parte integral en la práctica de la anestesia pediátrica, se ha recurrido a 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 tiene efectos indeseables o son poco prácticos, por lo que continúa la búsqueda de un fármaco y métodos de aplicación que mejoren y aseguren las condiciones para la inducción anestésica, sin que esta represente un evento traumático.

Tomando en cuenta la cantidad de niños que son anestesiados en nuestro servicio, y la proporción del total de nuestros pacientes que ellos representan, así como los beneficios descritos por otros autores cuando han utilizado medicación preanestésica por vía oral, se encuentra plenamente justificado este protocolo de estudio.

## **5.- OBJETIVOS**

### *OBJETIVO GENERAL.*

- Evaluar la eficacia y seguridad de la sedación obtenida tras la administración de Dexmedetomidina y de Midazolam vía oral como medicación preanestésica en niños de 1 a 10 años.

### *OBJETIVOS ESPECIFICOS*

- Evaluar el grado de sedación alcanzado entre los 2 fármacos
- Valorar que medicamento produce mayor ansiolisis
- Evaluar el grado de dificultad para la colocación de accesos venosos periféricos tras la medicación preanestésica.
- Evaluar los cambios cardiovasculares tras la aplicación de los fármacos.
- Determinar la incidencia de efectos adversos.

## **6.- HIPOTESIS**

La Dexmedetomidina vía oral proporciona mayor eficacia y seguridad que el Midazolam cuando se utiliza como medicación preanestésica en niños de 1 a 10 años de edad.

## 7.- MARCO TEÓRICO

La primera vez que apareció el concepto de medicación preanestésica fue en un artículo del anesthesiólogo-editor norteamericano McMechan, publicado en el año 1920. Durante los cincuenta años subsiguientes a la introducción de la anestesia, la técnica sólo se empleó esporádicamente.

La medicación preanestésica consiste en la administración de fármacos que reducen el temor, ansiedad y reflejos autonómicos indeseables. Tiene como objetivos facilitar la inducción subsecuente de la anestesia, disminuir las dosis de fármacos utilizados para el mantenimiento de la anestesia y facilitar la recuperación tras la misma.

Los niños experimentan ansiedad, temor y angustia a lo desconocido, aumentando al momento de separarse de sus padres, al ingreso a sala de operaciones y al inicio de la técnica anestésica.

Los objetivos fundamentales en la medicación preanestésica en los niños es facilitar una separación suave de los padres y facilitar la inducción de la anestesia. Otros efectos que pueden ser conseguidos por la preparación farmacológica del paciente son:

1. Proporcionar amnesia.
2. Proporcionar analgesia.
3. Prevenir el estrés psicológico (por ejemplo para evitar la hipoxia en pacientes con cardiopatía congénita cianógena).
4. Reducir las necesidades de anestesia.
5. Disminuir la probabilidad de aspiración de contenido ácido del estómago.
6. Vagolisis.
7. Disminuir la salivación y las secreciones.
8. Antiemesis.

Existen múltiples medicamentos utilizados como medicación preanestésica. Cada uno de estos fármacos tiene sus ventajas y efectos indeseables. El principal efecto indeseable es la depresión respiratoria, situación que toma relevancia en el paciente pediátrico, ya que como es conocido esta puede verse afectada por varios factores dentro de los que se encuentra la hipotermia, la acidosis, etc.

Hay una larga lista de fármacos con los cuales se obtienen los resultados antes mencionados, dentro de estos tenemos a las benzodiazepinas, barbitúricos, opioides, propofol, ketamina y los alfa 2 agonistas.

### *BENZODIAZEPINAS*

La primera benzodiazepina introducida en la medicina clínica fue desarrollada en el año 1957, aunque su lanzamiento se hizo en 1960; dicho fármaco fue el clordiazepóxido. A partir

de su descubrimiento las benzodiazepinas desplazaron a los barbitúricos como fármacos sedantes e hipnóticos por su mayor seguridad ya que con ellas sería prácticamente imposible alcanzar una depresión severa o fatal del SNC.

La extraordinaria popularidad que alcanzaron en la práctica terapéutica hizo que estos medicamentos hayan sido uno de los más recetados a nivel mundial.

En la actualidad las benzodiazepinas están siendo reemplazadas, en algunas de sus indicaciones antiguas, por fármacos mejor tolerados por los pacientes.



El nombre benzodiazepina proviene de la estructura química de estos fármacos. El núcleo de los mismos está constituido por tres anillos: un primer anillo de benceno (benzo). Este benceno está fusionado a un segundo anillo que contiene dos nitrógenos (diaz), generalmente en posición 1-4, el cual contiene, además, otros cinco átomos, formándose así un anillo de 7 lados (epina), y cuyo nombre completo es anillo 1-4 diazepínico. Las benzodiazepinas utilizadas terapéuticamente poseen también un tercer anillo como radical orgánico aromático (arilo), que generalmente es benceno, unido al carbono 5 del anillo diazepínico; este tercer anillo aumenta la potencia de los compuestos. Queda así constituido el núcleo 5-aril-1,4 benzodiazepina.

Si bien este núcleo puede sufrir modificaciones, es el que se encuentra en la mayor parte de las benzodiazepinas.

Así, según la sustitución en sus radicales (R) se obtendrán las diferentes benzodiazepinas; a modo de ejemplo mencionaremos las siguientes:

- **2-Ceto:** diazepam, clorazepato y otras (contienen un grupo cetónico en R2)
- **3-Hidroxi:** oxazepam, lorazepam, temazepam (contienen un grupo cetónico en R2 y un grupo hidroxilo en R3).
- **1-2-Triazol:** alprazolam, triazolam, otras (contienen un anillo triazol unido a R1 y R2).
- **1-2-Imidazol:** midazolam. **7-Nitro:** clonazepam.

En la actualidad existen más de 20 fármacos benzodiazepínicos en uso clínico.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción.

Las benzodiazepinas generalmente se absorben en forma completa. El tiempo de absorción depende, al igual que para otros fármacos, del tamaño molecular, de la liposolubilidad y de la fracción no ionizada (manteniendo constante el resto de las variables la primera de ellas es inversamente proporcional al pasaje de membranas y las dos últimas directamente proporcionales). De esta forma si se considera el tiempo máximo (T máx.) de absorción en horas, éste puede ser muy variable.

**Table 10-8 -- Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of midazolam and active metabolites \***

	EC <sub>50</sub> EEG	EC <sub>50</sub> SVT	Clearance	V <sub>ss</sub>	t <sub>1/2</sub> cl
Midazolam	1.8 ng/mL	0.9 mg/mL	523 mL/min	60 L	98 min
1-Hydroxymidazolam	10.2 ng/mL	5.3 ng/mL	680 mL/min	69 L	69 min

EC<sub>50</sub>, median effective concentration; EEG, peak electroencephalogram change; SVT, saccadic velocity (eye movement); t<sub>1/2</sub>cl, clearance half-life; V<sub>ss</sub>, volume at steady state.

*From Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 51:715-728, 1992.*

\* All values are significantly ( $P < .05$ ) different between midazolam and 1-hydroxymidazolam.

### Distribución.

Las benzodiazepinas se unen a proteínas plasmáticas en un alto porcentaje, aunque el grado del mismo es variable y se relaciona en gran medida con la liposolubilidad del fármaco (el diazepam y el midazolam, por ejemplo, tienen una alta unión a proteínas plasmáticas). Aquellos compuestos que se ligan en alto porcentaje a proteínas plasmáticas pueden aumentar su efecto en caso de hipoalbuminemia (al aumentar la fracción no unida, farmacológicamente activa).

El volumen de distribución es alto. Atraviesan la placenta y se secretan por leche materna. El pasaje de la barrera hematoencefálica será mayor cuanto mayor sea la liposolubilidad, la fracción no ionizada, y la fracción no unida a proteínas plasmáticas.

### *Tiempo medio de absorción para algunas benzodiazepinas*

	T 1/2 de absorción (hrs)
Flunitrazepam	2.5 a 3

Lorazepam	2
Alprazolam	1.5 a 2
Bromazepam	1 a 4
Diazepam	0.5 a 1
Midazolam	0.5 a 1

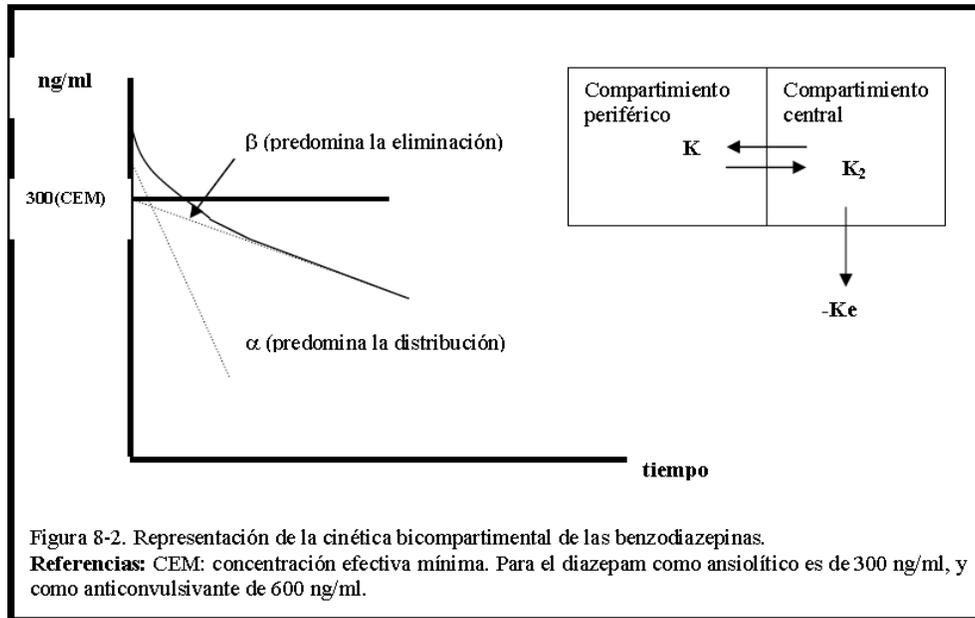
La cinética bicompartimental que presentan las benzodiazepinas, observable cuando se administra una dosis única del fármaco por vía IV (o cuando por vía oral o IM tiene una rápida absorción), se puede describir para fines didácticos, en dos momentos:

*Primer momento:*

El fármaco pasa del compartimiento central, representando principalmente por el plasma, al cerebro y otros tejidos bien perfundidos, buscando de esta forma un equilibrio de concentración (siendo  $K_1$  a la constante de distribución). En este primer momento la pérdida del compartimiento central por metabolismo o excreción ( $K_e$  = constante de eliminación) es menos importante que la distribución. En la curva de concentración sérica-tiempo se observa una primera caída (fase  $\alpha$ ), debido principalmente a dicha distribución.

*Segundo momento*

Debido a que el fármaco se va perdiendo del compartimiento central por distribución - principalmente- y por eliminación, en un determinado momento la concentración en el plasma será menor que en los tejidos en donde se distribuyó inicialmente. A partir de aquí, buscando un nuevo equilibrio, comienza la redistribución del fármaco, con la consiguiente salida del sistema nervioso central (siendo  $K_2$  = a la constante de redistribución). Una vez alcanzado el equilibrio de concentración entre el plasma y los tejidos antes mencionados, la pérdida del fármaco desde el compartimiento central ocurre principalmente por metabolismo o excreción ( $K_e$ ); esto determina en la curva concentración-tiempo una segunda caída (fase  $\beta$ ).



*Importancia clínica de la distribución y redistribución de las benzodiazepinas.*

Cuando se administra una única dosis de una benzodiazepina muy liposoluble como el diazepam, la fase  $\beta$  se encuentra por debajo de la concentración efectiva mínima (en estado de equilibrio la concentración del fármaco no unido a proteínas en el plasma es similar a la concentración en líquido cefalorraquídeo). De esta forma la fase  $\alpha$  cobra importancia en “dosis única”: cuanto más liposoluble sea el fármaco, éste tendrá menor latencia (por ingresar más rápido al SNC) y menor duración de acción (por redistribuirse rápidamente, saliendo del SNC hacia el plasma).

Esto es lo que ocurre por ejemplo cuando se comparan los efectos en una toma única de diazepam versus lorazepam (el primero es más liposoluble que el segundo).

Table 10-7 -- Physicochemical characterization of three benzodiazepines

	Diazepam	Lorazepam	Midazolam
Molecular weight (daltons)	284.7 *	321.2 *	362 *
pK <sub>a</sub>	3.3 (20°)	11.5 (20°)	6.2 (20°) †
Water soluble	No *	Almost insoluble	Yes †
Lipid soluble	Yes, highly lipophilic *	Yes (relatively less lipophilic, however)	Yes, highly lipophilic †

\* Data from Moffet A: Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd ed. London, Pharmaceutical Press, 1986.

† pH dependent: pH > 4, lipid soluble; pH < 4, water soluble.

**Table 10-8 -- Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of midazolam and active metabolites \***

	EC <sub>50</sub> EEG	EC <sub>50</sub> SVT	Clearance	V <sub>ss</sub>	t <sub>1/2</sub> cl
Midazolam	1.8 ng/mL	0.9 mg/mL	523 mL/min	60 L	98 min
1-Hydroxymidazolam	10.2 ng/mL	5.3 ng/mL	680 mL/min	69 L	69 min

EC<sub>50</sub>, median effective concentration; EEG, peak electroencephalogram change; SVT, saccadic velocity (eye movement); t<sub>1/2</sub>cl, clearance half-life; V<sub>ss</sub>, volume at steady state.

From Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 51:715–728, 1992.

\* All values are significantly ( $P < .05$ ) different between midazolam and 1-hydroxymidazolam.

La tasa de eliminación del fármaco del plasma por metabolismo o excreción, parámetro que predomina en la fase  $\beta$  y que determina la  $t_{1/2}$  del fármaco, *cobra importancia una vez logrado el equilibrio entre los compartimentos*. En este caso, si se dan dosis acumulativas (período inter dosis menor a 4  $t_{1/2}$ ), el fármaco se irá acumulando en el plasma hasta lograr una meseta (la cual se obtiene en un tiempo cercano a las 4 ó 5  $t_{1/2}$  del fármaco). A su vez, una vez lograda la meseta, la eliminación del fármaco del organismo también ocurrirá en 4 ó 5  $t_{1/2}$ .

De acuerdo a lo mencionado, se podrá entender que en los casos de dosis repetidas la duración de acción no dependerá de la liposolubilidad del fármaco (como en el caso de la administración única) sino que esta variable, al igual que la acumulación y la eliminación del fármaco, dependerá de la  $t_{1/2}$ , la cual será mayor a menor tasa de eliminación, por lo que esta puede aumentar en caso de insuficiencia hepática y/o renal.

### 1. Benzodiazepinas que utilizan 3 pasos metabólicos

Pertenecen en su mayoría al grupo de las 2-ceto-benzodiazepinas. Los compuestos de este grupo sufren en primer término dos reacciones de fase I de oxidorreducción, las cuales son seguidas por una reacción de fase II de conjugación, principalmente con ácido glucurónico, dando generalmente un metabolito hidrosoluble e inactivo que se elimina por orina. Las reacciones de oxidorreducción son, en primer lugar, la N-desalquilación y posteriormente una 3 hidroxilación. Así, el diazepam, el clorazepato, otras 2-cetobenzodiazepinas, y el clordiazepóxido (éste último luego de pasos intermedios) dan como producto común N-desalquilado el nordiazepam o desmetildiazepam; si bien esta primera reacción es la más rápida, el lento metabolismo de este metabolito activo (cuya  $t_{1/2}$  puede llegar a 100 hs) determina que todas las 2-ceto-benzodiazepinas tengan, debido a su larga  $t_{1/2}$  y a la acción del nordiazepam, una prolongada duración de acción, variable esta que es influida, aparte de lo mencionado en distribución y en redistribución, por estos factores. La segunda reacción de oxidorreducción consiste en el metabolismo del desmetildiazepam en un derivado 3 hidroxilado: el oxazepam, el cual luego sufre como tercera reacción una conjugación con ácido glucurónico, dando como producto final un metabolito inactivo que se elimina por orina. Existen algunas excepciones dentro de este grupo que en la primera reacción generan un

metabolito diferente al nordiazepam, el cual luego continúa con los mismos pasos metabólicos descritos.

## *2. Benzodiazepinas que utilizan 2 pasos metabólicos*

En este caso ocurre una única reacción de óxido reducción, que da como metabolito activo un derivado 3 hidroxilado (para el caso del bromazepam y otros compuestos) o bien hidroxilado (en el caso del alprazolam, midazolam y triazolam). La 3-hidroxilación es una reacción más lenta que la hidroxilación, aunque esta última también se puede enlentecer por modificaciones en la molécula, tal como ocurre con el alprazolam.

La segunda reacción ocurre por metabolización de estos metabolitos activos, los cuales se conjugan, en forma rápida (los  $\alpha$  derivados) o más lentamente (los 3 hidroxilados), con ácido glucurónico, para su posterior eliminación por orina. Debido a esto los  $\alpha$ -OH derivados no se acumulan en forma apreciable.

Dentro de este grupo existen fármacos con una  $t_{1/2}$  intermedia a corta, y otros con una  $t_{1/2}$  ultra corta. Estos últimos sufren un importante efecto de primer paso hepático.

## *3. Benzodiazepinas que utilizan un único paso metabólico*

Dentro de estas se encuentran las 3-hidroxibenzodiazepinas. Así, el oxazepam y el lorazepam utilizan como única vía metabólica la conjugación con ácido glucurónico, por lo tanto, únicamente darán metabolitos inactivos que se eliminan por orina. Por su lado, el temazepam utiliza dicha vía como la preferencial (aunque en ocasiones puede realizar previamente una lenta conversión a oxazepam).

Quedan fuera de estos tres grupos algunas excepciones que utilizan reacciones diferentes a las mencionadas, como por ejemplo ocurre con la nitrorreducción de importancia para el flunitrazepam (de  $t_{1/2}$  intermedia) y el clonazepam. Este último es un compuesto N-desalquílico que por nitrorreducción da la amina correspondiente (inactiva), a lo que le sigue su acetilación. Su  $t_{1/2}$  es de 20 a 60 horas.

## IMPORTANCIA CLINICA DEL METABOLISMO Y LA EXCRECIÓN

Las reacciones de oxidorreducción y de conjugación se realizan por sistemas microsomales hepáticos, y por lo tanto son más lentas en hepatopatías y en los extremos de la vida (ancianos y neonatos prematuros), y están influenciadas por procesos de inducción e inhibición enzimática.

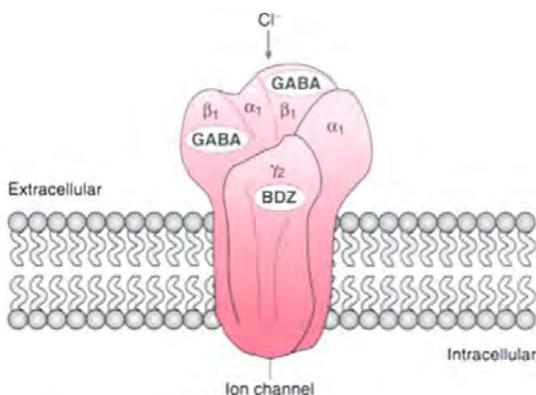
Para el caso específico de las vías utilizadas por las benzodiazepinas, la conjugación con ácido glucurónico no está restringida exclusivamente al retículo endoplasmático hepático y por lo tanto estas reacciones están menos influenciadas, por las variantes antes mencionadas que las de oxidorreducción. De acuerdo a esto, los fármacos del grupo III, principalmente el oxazepam y el lorazepam, en dosis pequeñas divididas, son los fármacos indicados en caso de que se deban utilizar benzodiazepinas en pacientes con

posibles interacciones medicamentosas, función hepática alterada o en la tercera edad, prefiriéndose en este último caso el oxazepam por su corta  $t_{1/2}$ .

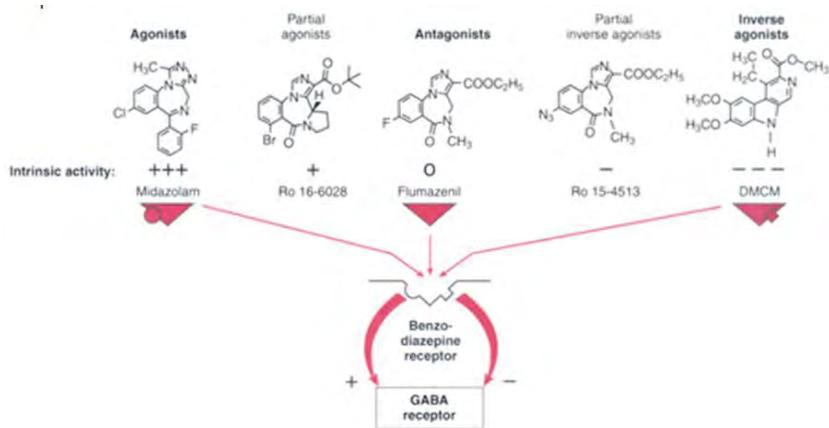
El hecho de preferir un fármaco de  $t_{1/2}$  corta en los ancianos es porque en ellos la  $t_{1/2}$  de las benzodiazepinas se encuentra aumentada debido a la reducción del agua corporal, la disminución de la función renal, la reducción del metabolismo hepático y el aumento de la grasa corporal; de esta forma, si administramos un fármaco de  $t_{1/2}$  prolongada con una dosis que produce un sueño aceptable, sin trastornos, durante la primera semana, el mismo puede producir, hacia la tercera semana, cuadros confusionales y amnesia, debido a la acumulación. En caso de insuficiencia renal el oxazepam y el lorazepam también parecerían brindar ventajas, debido a la ausencia de metabolitos activos que se puedan acumular.

## MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas y las diferencias farmacocinéticas existentes entre ellas, permiten explicar en parte, diferencias de eficacia clínica para sus distintas indicaciones potenciales. Por ejemplo, pequeños cambios en el receptor GABA<sub>A</sub> pueden modificar la afinidad y la eficacia tanto de los moduladores alostéricos que allí actúan como del propio GABA.



**Figure 10-14.** Model of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-benzodiazepine receptor complex. Current data suggest a pentameric protein composed of  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  subunits; the proposed arrangement of subunits is arbitrary. There are two sites for GABA binding (on the  $\beta$ -subunits) and a single site for benzodiazepine (BDZ) binding (depicted on the  $\gamma$ -subunit). Homology between the GABA receptor



**Figure 10-15.** Spectrum of the intrinsic activities of benzodiazepine receptor ligands, which range from agonists to inverse agonists. Structures of agonist, partial agonist, antagonist, partial inverse agonist, and inverse agonist compounds are shown. Intrinsic activity is greatest among agonists and

Las cinco acciones fundamentales de las benzodiazepinas de las que derivan sus indicaciones son las acciones *ansiolítica*, *sedante*, *hipnótica*, *anticonvulsivante* y *miorrelajante*.

Table 10-9 -- Uses and doses of intravenous benzodiazepines

	Midazolam	Diazepam	Lorazepam
Induction	0.05–0.15 mg/kg	0.3–0.5 mg/kg	0.1 mg/kg
Maintenance	0.05 mg/kg prn	0.1 mg/kg prn	0.02 mg/kg prn
	1.0 µg/kg/min		
Sedation *	0.5–1.0 mg repeated	2 mg repeated	0.25 mg repeated
	0.07 mg/kg IM		
prn, as required to keep the patient hypnotic and amnestic.			

\* Incremental doses are given until the desired degree of sedation is obtained.

### Acción ansiolítica

Las benzodiazepinas pueden ser usadas en distintos trastornos de ansiedad, pero su principal y primera indicación ha sido en el trastorno (o desorden) de ansiedad generalizada (GAD). Estos fármacos disminuyen tanto la ansiedad, como la repercusión somática de la misma.

Todas las benzodiazepinas utilizadas en los trastornos de ansiedad pueden producir sedación o hipnosis.

### Acción sedante

El efecto sedante se caracteriza por una alteración de la coordinación motora (ataxia) con disminución de la capacidad de atención y concentración de tipo dosis dependiente. Cuando las benzodiazepinas (principalmente las de t<sub>1/2</sub> prolongada) se dan en dosis repetidas se pueden acumular y esto se relaciona con un mayor efecto resaca o “hang-over” (el paciente que tomó el fármaco la noche anterior sufre un efecto sedativo residual durante la mañana).

### Acción hipnótica

La mayor parte de las benzodiazepinas producen acciones muy similares sobre el sueño sin variaciones significativas en la eficacia de las mismas. En forma general se puede decir que disminuyen la latencia del sueño y el número de despertares, aumentando el tiempo total del sueño (principalmente por aumento de la etapa 2).

Con respecto a la estructura del sueño las modificaciones más importantes, aparte de la ya mencionada en la etapa 2, son las que ocurren en la etapa REM (movimientos oculares rápidos) y en el sueño no REM de ondas lentas (etapas 3 y 4):

1. En la etapa REM las benzodiazepinas aumentan su latencia (tiempo que tarda en aparecer) y acortan su duración, aumentando el número de ciclos REM en la etapa final del sueño

2. Con respecto al sueño no REM de ondas lentas estos fármacos también lo disminuyen. Si bien no hay diferencias farmacodinámicas significativas en la acción hipnótica de las benzodiazepinas, sus diferencias farmacocinéticas pueden ser de utilidad clínica.

#### *Acción anticonvulsivante*

Si bien son muchas las benzodiazepinas con propiedades anticonvulsivantes las de mayor uso en los EE.UU, para tratamiento prolongado son el clonazepam, y el clorazepato, los cuales cuentan con la aprobación de la FDA, por su parte el diazepam y el lorazepam son utilizados en la terapéutica del estado epiléptico.

#### *Acción miorrelajante*

Dicha acción se debe a la inhibición de los centros facilitadores de la formación reticular. Si bien la mayor parte de las benzodiazepinas produce esta acción en dosis sedantes, el diazepam es la benzodiazepina con mayor experiencia clínica para esta indicación.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de las benzodiazepinas generalmente son efectos secundarios que constituyen una extensión de las acciones antes mencionadas. De esta forma pueden aparecer: hipersedación, efecto resaca o “hang-over”, somnolencia diurna y relajación muscular excesiva.

*Dificultades amnésicas:* Se afecta sobre todo la memoria de fijación. Dicha acción es más frecuente con las benzodiazepinas más potentes y de  $t_{1/2}$  ultracorta. Este es uno de los fines con los cuales se utiliza el midazolam, por ejemplo, en la inducción anestésica. Por su parte el triazolam puede producir amnesia anterógrada con más frecuencia que otras benzodiazepinas. Dicho fármaco a causa de informes que refirieron confusión y efectos paradójales, fue retirado de la venta en el Reino Unido y otros países, aunque posteriormente la FDA declaró que el mismo a dosis bajas (0,125 a 0,25 mg) es seguro y eficaz.

## AGONISTAS ALFA 2

Dentro de los agonistas alfa 2 contamos con la clonidina, la cual ha sido ampliamente estudiada, encontrándose reportes del uso de la misma en pacientes pediátricos con buenos resultados. La dexmedetomidina, de reciente introducción en el mercado, es un fármaco manejado en el paciente adulto, pero que en la población pediátrica apenas se han iniciado los reportes de su uso, con buenos resultados en la gran mayoría de los casos publicados. Se revisa el papel actual de la dexmedetomidina en el paciente pediátrico, sus características farmacológicas, así como las aplicaciones clínicas que se le pueden dar al fármaco.

La dexmedetomidina es un estero isómero de la medetomidina (un compuesto para uso veterinario), derivado con alta afinidad para estimular los receptores alfa 2 adrenérgicos, en porcentaje mucho mayor que su compuesto original, o que otros fármacos alfa 2 adrenérgicos como la clonidina (Tabla 1), y además con menores efectos secundarios que los reportados para otros compuestos. Es un derivado imidazólico de la medetomidina. Es un clorhidrato, cuyo nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3) ] dimetilfeniletilimidazol monoclorhidrato, del que formula molecular es C13H16N2HCl (Figura 1).

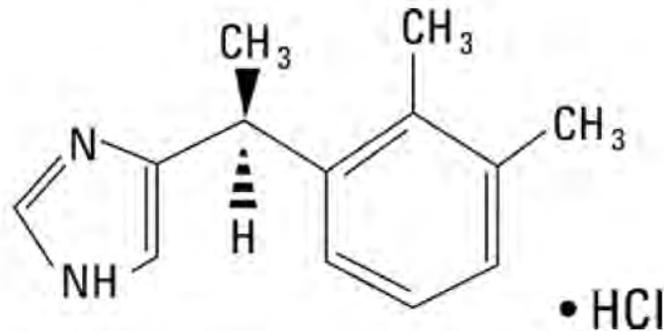


Figura 1. Estructura química de la dexmedetomidina

Tabla 1. Selectividad relativa de diversas drogas con efecto estimulante de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos

Droga	Selectividad $\alpha_2/\alpha_1$
Dexmedetomidina	1,600
Medetomidina	1200
Clonidina	220
l-medetomidina	23

## FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina tiene un volumen de distribución de unos 300 L, con una amplia distribución tisular, por lo tanto su comportamiento es apegado a un modelo tricompartmental. Scheinin y colaboradores<sup>2</sup> obtuvieron unos tiempos para lograr la máxima concentración plasmática de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas, aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 L/hora/kg, y volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 L/kg. Se une a las proteínas plasmáticas en el 94%. Es metabolizada por el hígado mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación, por lo que en pacientes que presenten algún tipo de afección hepática el metabolismo se verá seriamente afectado (presentan mayor volumen de distribución y vida media). Su eliminación renal es del 95%.

## MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de los fármacos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgico es a través del efecto directo que produce al unirse al receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico, de tal forma que la acción antinociceptiva se obtiene al actuar sobre los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgico de la médula espinal. La acción hipnóticosedante está dada por la unión a los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos localizados en el locus coeruleus, situación que produciría disminución en la liberación de noradrenalina y de esta forma disminuir la actividad noradrenérgica, situación que ha sido asociada con la transición del estado de vigilia al sueño. Estos mecanismos se simplifican en la tabla 2.

Órgano efector	Efecto
Cerebro	Sedación, ansiolisis, analgesia, neuroprotección
Medula espinal	Analgesia
Nervios autónomos	Analgesia

Dentro de las implicaciones anestésicas que este grupo de fármacos tiene es la de disminuir los requerimientos de otros medicamentos utilizados en anestesia, como son los intravenosos y los inhalados. Cuando los medicamentos  $\alpha$ -2agonistas son administrados durante la anestesia, han demostrado que poseen propiedades analgésicas, lo anterior se ha evaluado administrándolo por diferentes vías, como cuando es aplicado por vía intratecal, intravenosa durante la anestesia, así como en cuidados intensivos, encontrándose una disminución en el consumo de analgésicos. Una cualidad que posee la dexmedetomidina son las propiedades hipnótico y sedantes. Se ha evaluado en múltiples estudios con mediciones del grado de sedación y se ha utilizando el monitoreo del índice biespectral, así como la *Observer Assessment of Alertness/Sedation*, habiéndose encontrado un descenso en del estado de alerta, con un buen grado de sedación de 31 al 37%. A nivel cardiovascular, la estimulación de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos a nivel medular, cerebral y periféricos, juegan un papel importante en las acciones que a nivel cardiovascular produce la dexmedetomidina, de tal forma que al estimularse los receptores  $\alpha$ -2 postsinápticos a nivel vascular periférico se presenta un incremento inicial de presión arterial, la cual es seguida de hipotensión por la acción a nivel vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores  $\alpha$ -2 presinápticos, así como la supresión de la descarga de los nervios simpáticos. También tiene efecto sobre la frecuencia cardiaca produciendo un descenso de origen reflejo por estimulación inicial de los barorreceptores, mientras que posteriormente la reducción de la frecuencia cardiaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que dejaría el tono vagal sin oposición. En resumen, la dexmedetomidina disminuye el tono simpático y atenúa la respuesta hiperdinámica a la anestesia y cirugía, pero incrementa la propensión a la hipotensión arterial.

En la función respiratoria, la dexmedetomidina ha mostrado tener un perfil favorable en cuanto a los efectos sobre la ventilación. Esto ha sido demostrado en varios estudios, en los que después de administrar la dexmedetomidina no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios ni en la saturación de oxígeno, lo que sugiere que los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos tendrían una escasa implicación en el control central de la respiración.

Los efectos sistémicos de los  $\alpha$ -2 agonistas tienen también injerencia a nivel endocrino-metabólico, presentando una serie de acciones relacionadas con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes, el cual es dosis dependiente; hay una disminución de hasta 92% en las concentraciones de noradrenalina plasmática tras la administración de dexmedetomidina. También se observa que se atenúa la respuesta al estrés de forma dosis dependiente, ante estímulos intensos como la laringoscopia o la misma cirugía, causando un menor ascenso de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos, así como del cortisol y beta endorfina. Los fármacos  $\alpha$ -2 agonistas producen un incremento en los niveles de glicemia, que se relacionan con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes. Además de la estimulación de receptores  $\alpha$ -2 en las células beta del páncreas, explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina. La dexmedetomidina tiene otras acciones; provoca un descenso de la presión intraocular, ejerce una acción diurética y natriurética, causa un descenso del flujo sanguíneo cerebral, evita el temblor al igual que la clonidina. En algunas especies animales posee una acción neuroprotectora, inhibe el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal, además de causar sequedad de boca.

La relativamente nueva aplicación de la dexmedetomidina en pacientes de edad pediátrica en varios ámbitos quirúrgicos, como serían la neurocirugía, la cirugía ambulatoria o incluso para medicar a los pacientes en el preoperatorio, así como las ya mencionadas en la literatura para los adultos, han detonado en una gama de estudios en los que se le han encontrado varios beneficios a la dexmedetomidina.

## USO CLINICO

En anestesia pediátrica se ha utilizado en diversos escenarios, primordialmente con la finalidad de obtener un adecuado estado de cooperación por parte del paciente al momento de iniciar el evento anestésico, como agente en la premedicación, sola o combinada con algún otro medicamento. También se ha usado para mantenimiento anestésico, en el pos anestésico o como auxiliar en unidades de cuidados intensivos, entre otros usos.

*Premedicación.* En los pacientes pediátricos la situación de estrés no solo está en relación al procedimiento quirúrgico como tal, sino que se agrega un estrés mayor al momento de enfrentarse a la separación de los padres o familiares. Es común no tener disponible una vía endovenosa en esta etapa; una dosis de dexmedetomidina sublingual u oral facilita sedación

adecuada para insertar un cateter venoso en este momento crítico. La vía sublingual ha sido útil, pero implica cierto grado de comprensión y cooperación tanto del paciente como de los familiares, puesto que debe permanecer un tiempo mayor de 5 minutos en este sitio para obtener el efecto clínico, siendo de mayor utilidad en niños mayores de 3 años. Por vía sublingual se obtienen valores séricos adecuados en un tiempo razonable, sin embargo el efecto adecuado caracterizado por el grado de sedación y la pérdida del miedo se logran en 20 a 30 minutos después de administrar 0.5 – 0.75 µg/kg. Las tablas 3 y 4 muestran el comportamiento y la sedación de los pacientes después de la administración de dexmedetomidina sublingual; se aprecia que la sedación y la cooperación de los pacientes (valorado a través de la sociabilidad que tuvieron los niños para con el equipo médico al momento de separarlo del entorno familiar) fueron buenos.

Tabla 3. Actitud de los pacientes a la premedicación sublingual con dexmedetomidina\*

Actitud	Premedicación	Separación de la familia	Ingreso a quirófano
Sociable	51 %	75 %	87 %
Apego a los padres	27 %	19 %	7 %
Llanto	16 %	6 %	6 %
Negación total	6 %	0 %	0 %

\*Sánchez EH, Castañeda P, Hernández DC. Dexmedetomidina para sedación en niños sometidos a procedimiento endoscópico. Bol Soc Mex Anestesiol Pediatría, A.C. 2004;1:5-7.

Tabla 4. Sedación de los pacientes después de premedicación sublingual con dexmedetomidina\*

Ramsay	Premedicación	Separación de la familia	Ingreso a quirófano
1	66 %	11 %	11 %
2	34 %	69 %	39 %
3	0 %	20 %	49 %
4	0 %	0 %	1 %
5	0 %	0 %	0 %
6	0 %	0 %	0 %

\*Sánchez EH, Castañeda P, Hernández DC. Dexmedetomidina para sedación en niños sometidos a procedimiento endoscópico. Bol Soc Mex Anestesiol Pediatría, A.C. 2004;1:5-7.

Cuando se dispone de una vía endovenosa es factible administrar un bolo único del medicamento obteniendo una mayor cooperación por parte del paciente para aceptar el manejo por personas extrañas, con un estado adecuado de sedación consciente, aunque hay que tener presente que la administración del bolo debe de ser en forma lenta (no menos de 10 minutos.) y diluida. Como se mencionó, las dosis en la premedicación parecen disminuir los requerimientos de diversos tipos de fármacos anestésicos, como las necesidades de opioides o incluso se puede obviar la administración de otros ansiolíticos.

**Transanestésico.** En esta fase se debe enfatizar que el uso de la dexmedetomidina está sujeto a obtener uno o varios efectos que puedan representar un beneficio para cada paciente de acuerdo a su estado actual y al tipo de cirugía, o bien a una técnica anestésica elegida, por lo que se tiene que realizar un adecuado planteamiento de cuál es el objetivo del uso de la dexmedetomidina y que es lo que se pretende obtener. Para la anestesia general en su modalidad balanceada se puede administrar la dexmedetomidina en un bolo inicial para lograr un nivel sérico adecuado, y continuar inmediatamente con una infusión continua

endovenosa para mantener esta concentración plasmática. Hay que recordar que el bolo inicial y la dosis de mantenimiento deberán de administrarse en medida de lo posible a través de un infusor para evitar sobredosis o dosis subterapéuticas. Con esta forma de administración se disminuyen los requerimientos tanto de los vapores y gases anestésicos, como de los opioides empleados para balancear la anestesia. Hasta el momento ningún estudio ha mostrado que los requerimientos de relajantes musculares no despolarizantes también disminuyan. La analgesia postquirúrgica disminuye sus requerimientos, ya sea con AINEs, opioides o su combinación. Una de las primeras experiencias observadas con el empleo de dexmedetomidina fueron la disminución de la frecuencia cardíaca, en ocasiones con bradicardia la cual se relaciona más a una dosis elevada o a una administración rápida del medicamento, sin embargo esta revierte con la administración de una dosis convencional de atropina. Otro efecto secundario es la disminución de la presión arterial respecto a sus valores basales. Esta disminución de la presión arterial se puede convertir en algo benéfico para el paciente si lo traducimos a un menor sangrado, la hipotensión controlada también es una técnica anestésica que puede favorecerse con este medicamento, una estabilidad hemodinámica farmacológica y a que la necesidad de administrar un mayor volumen de cristaloides disminuye, así como la incidencia de emplear coloides o administración de hemoderivados que se refleja la disminución de riesgos relacionados a la cirugía.

*Neurocirugía.* En neurocirugía se ha empleado con los fines antes mencionados, además de tener un efecto directo sobre el tejido cerebral, disminuyendo el consumo metabólico de oxígeno por un efecto sobre la actividad neuronal; mejorar el flujo sanguíneo cerebral. Del mismo modo, el despertar de este tipo de pacientes no parece verse retardado por el uso de infusiones continuas en el transquirúrgico, además de disminuir las necesidades de analgesia, lo que se traduce en menor incidencia de dolor y por ende en menores fluctuaciones de la presión intracraneal. También en neurocirugía se ha empleado con éxito en pacientes pediátricos en los que por razones necesarias se le debe despertar en determinadas etapas del procedimiento quirúrgico, en cuyo caso durante la craniectomía se duerme al paciente y posteriormente se mantiene solo con una buena analgesia y sedación, ya que se requiere de que este despierto para responder a algunas órdenes. De igual manera aplica para la cirugía estereotáxica en niños.

*En cirugía ambulatoria.* El paciente sometido a procedimientos de corta estancia, como serían circuncisiones, hernioplastías, o incluso procedimientos diagnósticos como endoscopias, colonoscopias o cistoscopias, pueden ser manejados con una dosis de este medicamento sin tener que utilizar equipos de infusión, obteniendo los mismos beneficios que los descritos para otro tipo de paciente y evento como sería una sedación consiente. En pacientes sometidos a radioterapia para tumores de cráneo, en los que deben permanecer por tiempos prolongados en una sola posición, se puede emplear en dosis únicas sin presentar evidencia de alteraciones respiratorias. Al igual que en eventos diagnósticos no invasivos como la resonancia magnética y tomografías; que son lugares por lo general en los que no se puede disponer de una gran gama de opciones para sedar a los pacientes sin

tener eventos adversos. La dexmedetomidina no altera la frecuencia y profundidad de las respiraciones, por lo que es útil en estos procedimientos diagnósticos que no debieran ser causa del empleo de otras técnicas que representan un mayor riesgo. Por esta vía las dosis que se han manejado bolo único ó inicial de 0.3 - 0.5 µg/kg y una infusión continua de 0.2 µg/kg.

*Vía peridural.* Esta es una vía de administración que ha sido estudiada poco. Acompañada de un anestésico local, que de acuerdo a lo observado y evidenciado con el índice biespectral puede brindar una sedación utilizada como técnica única o combinada, sin efectos hemodinámicos secundarios como los que se han visto cuando la administración es intravenosa.

La presentación comercial de dexmedetomidina está libre de parabenos por lo que es factible su uso sin mayores riesgos que el hecho de presentar un efecto sedante que puede ser profundo de acuerdo a la dosis administrada, y la prolongación de los efectos de un bloqueo pudiendo ser tanto motoras como sensitivas. Al llegar a dar una mayor duración del bloqueo sensitivo nos podríamos ocupar de ella como una técnica útil en la reducción de dosis de anestésico local, y con ello reducir los riesgos de toxicidad, con una ganancia secundaria de analgesia residual. Las dosis de dexmedetomidina han sido de 0.5 – 0.75 µg/kg de peso con buenos resultados, asociada con ropivacaína por vía peridural caudal.

*Otros usos.* Se pueden realizar bolos o infusiones para intentar una destoxicación de opioides en niños, bien para lograr una mayor tranquilidad y evitar la agitación o un síndrome de abstinencia, así como el cambio de analgésicos opioides. En la unidad de cuidados posquirúrgicos, a fin de mantener una adecuada sedación en pacientes con monitorización invasiva o intubación endotraqueal, disminuyendo los requerimientos de otros agentes para lograr tener un paciente tranquilo y con estabilidad hemodinámica óptima.

Sedación durante la ventilación espontánea de pacientes pediátricos sin otro agente. En ventilación mecánica comparada con midazolam permite una mayor profundidad anestésica sin tener que usar dosis altas del medicamento. Efectiva en el delirio del despertar anestésico; esto debido a que se emplean nuevos agentes para la anestesia general que proveen de un despertar cada vez más rápido pero que tiene como consecuencia la agitación del sevoflurano.

Es prudente que hasta no tener las evidencias suficientes de sus interacciones farmacológicas, hay que tener precauciones con el uso concurrente de medicamentos que afecten directa o indirectamente la estabilidad cardiovascular.

## **8- METODOLOGIA**

### **1.- Tipo de Estudio:**

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego.

### **2.- Ubicación:**

Servicio de Anestesiología. Hospital General de Acapulco.

### **3.- Características del lugar donde se llevó a cabo el estudio:**

Hospital de segundo nivel de atención. Perteneciente a la Secretaría de Salud Guerrero. Cuenta con 96 camas censables y 61 camas no censables. Tiene 5 salas de quirófano con 2 salas de recuperación, con una capacidad de 14 camillas.

### **4.- Características de los pacientes:**

Pacientes niños, que fueron sometidos a cirugía electiva de cualquier tipo en los quirófanos generales del Hospital General de Acapulco.

### **5.- Tamaño de la muestra:**

Calculada por conveniencia. Se reclutaron 30 pacientes, los cuales se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos de estudio de 15 pacientes cada uno.

### **6.- Criterios de inclusión:**

- Edad de 1 a 10 años de edad.
- Sexo masculino o femenino.
- Estado físico ASA I y II.
- Programados para cualquier tipo de cirugía electiva.
- Que no se encontraban canalizados con vía intravenosa.
- Ayuno de 6 horas para sólidos y 4 horas para líquidos mínimo.
- Que contaban con presencia de la madre.
- Que contaban con consentimiento bajo información por escrito firmado por la madre.

### **7.- Criterios de exclusión:**

- Edad menor de 1 año o mayor de 10 años.
- Estado físico ASA III en adelante.
- Cirugía urgente.
- Que tuvieran accesos intravenosos ya colocados.
- Que no cumplieran el ayuno previsto.
- Que no contaran con la presencia de la madre.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Síndromes de mala absorción intestinal.
- Enfermedad cardiaca de cualquier tipo.
- Desnutrición.
- Obesidad.
- Alteraciones neurológicas.

#### **8.- Criterios de eliminación:**

- Que escupieran el medicamento administrado.
- Suspensión de la cirugía por cualquier motivo
- Presencia de alergia o anafilaxia tras haber administrado la medicación preanestésica
- Falla de los sensores durante la monitorización

#### **9.- Técnica anestésica**

- 1) Se tomaron en cuenta a todos los pacientes de 1 a 10 años que se encontraban programados para cirugía. Dicha información fue obtenida de la hoja de programación que día con día emite el servicio de anestesiología.
- 2) Se efectuó la visita preanestésica la tarde anterior a la cirugía, como se hace rutinariamente. Esta visita la llevó a cabo el Médico Residente de 1er año de Anestesiología (R1) que estaba de guardia.
- 3) A los pacientes que se encontraban hospitalizados, en dicha visita, el R1 evaluó que cumplieran con el resto de los criterios de inclusión y que no tuvieran ningún criterio de eliminación. Para este objetivo revisó a fondo las notas que el servicio de Pediatría hubo consignado en el expediente clínico y además efectuó una exploración física detallada e interrogatorio directo a la madre del niño.
- 4) Una vez cumplidos los criterios de ingreso al estudio, se indicó en el expediente clínico que no se canalizara al paciente hasta su ingreso a la sala de recuperación para su cirugía.
- 5) La mañana de la cirugía, la Enfermera encargada de recuperación hizo la recepción del paciente y comunicó al investigador principal que el paciente se encontraba en dicha sala. Se le permitió el acceso a la madre del paciente en todo momento a la sala de recuperación para que el niño no se separara de ella hasta que se hubiera administrado la medicación preanestésica.
- 6) El investigador principal revisó nuevamente el expediente del paciente y corroboró que cumpliera con los criterios del protocolo de estudio. En este momento se entrevistó con la madre del paciente, le explicó la finalidad del protocolo y solicitó la firma del consentimiento bajo información.
- 7) Posteriormente, el investigador secundario se comunicó vía telefónica con el director del protocolo de estudio para conocer el grupo de estudio en el cual sería incluido el

paciente.

- 8) El director del protocolo solo conoció el número progresivo de ingreso al estudio del paciente, al cual sometió a aleatorización mediante bloques balanceados generados por medio de una tabla de números aleatorios.
- 9) Se conformaron 2 grupos de estudio, codificados mediante un número binario. Quedaron de la siguiente manera:  
Grupo 01: Midazolam vía oral. Grupo 02: Dexmedetomidina vía oral
- 10) Una vez conocido el grupo al cual pertenecía el paciente, el director del protocolo comunicó al investigador principal de manera verbal el número progresivo de ingreso del estudio del paciente, seguido por una diagonal tras la cual se asignaba el grupo de estudio en donde quedó colocado el paciente. Por ejemplo: Paciente 1/02, que indica que el primer paciente que se ingresó al estudio quedó colocado dentro del grupo de Dexmedetomidina vía oral. Esta codificación permitió que los investigadores responsables del análisis estadístico, así como los anestesiólogos tratantes que evaluaron el grado de sedación y el resto de las variables del estudio se encontraran cegados al grupo al cual pertenecía cada paciente.
- 11) El investigador principal fue el encargado de preparar los fármacos para cada grupo de estudio, lo cual se hizo de la siguiente manera:

Grupo 01) Midazolam (Relacum, Pisa Farmacéutica presentación de 15 mg/3ml) diluido con jugo de manzana en un volumen máximo de 15 ml.

Grupo 02) Dexmedetomidina (Precedex, ABOTT, presentación única de 100 µg/mL) extraída del frasco ampula sin diluir.

- 12) El investigador principal proporcionó la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio al médico anestesiólogo tratante del niño para que éste recolectara los datos demográficos, frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM); saturación periférica de oxígeno (spO<sub>2</sub>) y temperatura axilar (Temp). Para ello se utilizó el monitor Nihon Khoden modelo BSM 2301K que se encuentra en cada una de las salas de recuperación. Esta medición se hizo antes de que fuera administrada la medicación preanestésica, al momento de que el niño, junto con su madre llegaron a la sala de recuperación.
- 13) El investigador principal fue el encargado de preparar las dosis de fármacos en estudio y las administró a los pacientes 30 minutos antes del inicio de la cirugía. A los pacientes del grupo 01 les pidió que ingirieran los 15 ml de la preparación, y a los pacientes del grupo 02 solamente se les instiló con una jeringa de insulina el fármaco en la cavidad oral sin que fuera necesario que la ingirieran.
- 14) A partir de este momento, el médico tratante evaluó cada 2 minutos el grado de sedación del niño mediante la escala de valoración observacional de alerta/ sedación (VOA/S) modificada. Una vez alcanzados 3 puntos en esta escala, se consideró como sedación exitosa y se registrará el tiempo que tomó a cada paciente en alcanzar este puntaje. Es importante mencionar que el anestesiólogo tratante no conoció en que

grupo de estudio se encontraba el paciente.

- 15) A los 30 minutos de administrado el fármaco, el anestesiólogo tratante evaluó nuevamente la FC, FR, TAS, TAD, TAM, spO<sub>2</sub> y Temperatura; así como el puntaje de VOA/S modificada obtenido y los registró en la hoja de recolección de datos.
- 16) Inmediatamente se trasladó al niño a la sala de quirófano y fue separado de su madre. En este momento el anestesiólogo tratante evaluó la calidad de la ansiolisis. Para ello se utilizó la Escala de Ansiolisis (EA). También se evaluaron nuevamente la FC, FR, TAS, TAD, TAM, spO<sub>2</sub> y temperatura, VOA/S, sedación, ansiolisis y comfort.
- 17) Una vez en sala de quirófano, el anestesiólogo tratante evaluó nuevamente la FC, FR, TAS, TAD, TAM, spO<sub>2</sub> y temperatura; así como VOA/S, sedación, ansiolisis y comfort.
- 18) El anestesiólogo tratante colocó la mascarilla facial para oxigenar al paciente antes de la técnica anestésica. Con esto se valoró la calidad de la ansiolisis nuevamente.
- 19) Posteriormente, el médico residente asignado a la sala intentó obtener un acceso venoso en todos los pacientes. Evaluó la facilidad o dificultad para colocarlo mediante la escala de Confort, así como el resto de las variables cardiovasculares.
- 20) Una vez canalizado el paciente, se procedió con la técnica anestésica que a juicio del anestesiólogo tratante fuera la indicada.
- 21) Al final del procedimiento quirúrgico se midió por última vez la FC, FR, TAS, TAD, TAM, SpO<sub>2</sub>, Temperatura, VOA/S, sedación y ansiolisis una vez instalado en la unidad de cuidados postanestésicos. (UCPA)
- 22) Cualquier incidente fue registrado en la hoja de recolección de datos, y si encajaba en los criterios de eliminación, el paciente abandonaba el estudio.
- 23) Una vez obtenidos los datos, se dobló la hoja de recolección de datos, se colocó en un sobre el cual se selló y fue enviada a la Universidad Autónoma de Guerrero, Departamento de Epidemiología y Estadística para su posterior análisis estadístico por el asesor estadístico.

## 9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se llevó a cabo en las instalaciones de la Universidad Autónoma de Guerrero por el asesor estadístico que se encontró cegado al grupo de estudio al que pertenecía el paciente. Se capturó la información obtenida de las hojas de recolección en una vista de Epi-Data versión 3.2. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 8. Se inició con la obtención de estadísticas descriptivas de las variables de interés. Este análisis permitió conocer las características de la población de estudio. La descripción de los datos obtenidos se realizó con frecuencias y porcentajes, así como el cálculo de medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (varianza y desviación estándar) de acuerdo con el tipo de variables analizadas.

Se compararon las variables cualitativas mediante la prueba de Xi cuadrada, las variables continuas con distribución normal mediante prueba de t de Student y las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

La asociación entre las variables dependientes y las independientes de interés se llevó a cabo mediante cálculos de pruebas de hipótesis. La significancia estadística se midió mediante el cálculo de intervalos de confianza al 95% ( $p < 0.05$ ) y prueba de hipótesis.

## 10.- Definición y operacionalización de las variables

### a) Variables dependientes:

#### Sedación

Definición conceptual: administración de fármacos psicoactivos, generalmente neurolepticos o benzodiazepinas con la intención de controlar algunos síntomas físicos, psicológicos o producir la pérdida de la conciencia.

Definición operacional: Puntaje asignado por el anestesiólogo tratante cuando evalúe al paciente con la escala VOA/S

Escala:

#### Escala de valoración observacional alerta/sedación.

Respuesta	Lenguaje	Expresión facial	Ojos	Puntaje
<b>Clara al llamado por su nombre</b>	Normal	Normal	Sin ptosis	5
<b>Letárgica al llamado por su nombre</b>	Lento	Relajación leve	Ptosis moderada (menos de la mitad del ojo)	4
<b>Letárgica al llamado por su nombre en tono enérgico</b>	Muy lento	Relajación moderada (relajación mandibular)	Ptosis marcada (mas de la mitad del ojo)	3
<b>Sólo al movimiento</b>	Palabras irreconocibles	-	-	2
<b>Sin respuesta</b>	-	-	-	1

Tipo: Cuantitativa discontinua.

### **Ansiolisis:**

Definición conceptual: estado inducido por fármacos en el cual el paciente responde normalmente a comandos verbales. Sin embargo la función cognitiva y la coordinación motora pueden estar atenuadas. La ventilación y la función cardiovascular permanecen inalteradas.

Definición operacional: Puntaje asignado por anestesiólogo tratante una vez que separe al paciente de su madre.

Escala:

0 = mala, si el niño presenta llanto a la separación de los padres o ingresa irritable

1 = regular, poca resistencia a la mascarilla facial

2 = buena, si tolera mascarilla facial.

Tipo: Cuantitativa discontinua

### **Efectos adversos**

Definición conceptual: cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.

Definición operacional: accidente imprevisto e inesperado, que causa lesión y/o incapacidad y/o muerte y/o aumento de la estancia hospitalaria, que se deriva de la asistencia sanitaria y no de la enfermedad del paciente

Escala: Si / No

Tipo: cualitativa.

### **Venopunción**

Definición conceptual: acción de introducir una aguja o catéter en una vena para la extracción de sangre o administración de líquidos.

<b>Categoría</b>	<b>Grados</b>	<b>Puntos</b>
<b>Alerta</b>	• Profundamente dormido	1
	• Ligeramente dormido	2
	• Somnoliento	3
	• Completamente despierto y alerta	4
	• Muy alerta	5
<b>Tranquilidad Agitación</b>	• Tranquilo	1
	• Ligeramente ansioso	2
	• Ansioso	3

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy ansioso</li> <li>• Pánico</li> </ul>	4 5
<b>Movimiento físico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mueve</li> <li>• Pequeños movimientos ocasionales</li> <li>• Pequeños movimientos frecuentes</li> <li>• Movimientos importantes limitados a las extremidades</li> <li>• Movimientos importantes incluyendo tórax y cabeza</li> </ul>	1 2 3 4 5
<b>Tono muscular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Músculos totalmente relajados, no hay tono muscular</li> <li>• Tono muscular disminuido</li> <li>• Tono muscular normal</li> <li>• Aumento del tono y flexión de dedos de pies y manos</li> <li>• Rigidez muscular extrema y flexión de los dedos</li> </ul>	1 2 3 4 5
<b>Tensión facial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Músculos faciales totalmente relajados</li> <li>• Tono muscular facial normal, sin tensión</li> <li>• Tensión evidente en algunos músculos faciales</li> <li>• Tensión evidente en toda la musculatura facial.</li> <li>• Músculos faciales tensos, con muecas forzadas.</li> </ul>	1 2 3 4 5

Definición operacional: Grado de dificultad reportada por el anesestesiólogo tratante durante la colocación del acceso intravenoso, valorada mediante la escala de Confort.

Escala: Éxito: 5 a 12 puntos/ Fracaso: 13 a 25 puntos

Tipo: Cualitativa.

### **Frecuencia Cardíaca:**

Definición conceptual: número de contracciones cardíacas en un minuto.

Definición operacional: Frecuencia cardíaca reportada por el monitor obtenida por la cardioscopia.

Escala: latido/minuto.

Tipo: cuantitativa discontinua.

### **Presión arterial sistólica:**

Definición conceptual: presión que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos durante la sístole cardíaca.

Definición operacional: presión arterial sistólica no invasiva reportada por el monitor.

Escala: milímetros de mercurio.

Tipo: cuantitativa discontinua.

### **Presión arterial diastólica.**

*Definición:* Resistencia que ejercen los vasos sanguíneos al paso de la sangre una vez terminada la sístole.

*Operacionalización:* Cifra más baja obtenida posterior a la insuflación y desinsuflación del brazalete neumático del monitor.

*Escala:* milímetros de mercurio.

*Tipo:* Cuantitativa discontinua.

### **Presión arterial media.**

*Definición:* Fuerza promedio o presión con que la sangre se introduce en los lechos vasculares titulares.

*Operacionalización:* Cifra que emite el monitor en base a un cálculo informático una vez determinadas la presión arterial sistólica y diastólica.

*Escala:* milímetros de mercurio.

*Tipo:* Cuantitativa discontinua.

### **Saturación periférica de oxígeno.**

*Definición conceptual:* Porcentaje de saturación de la hemoglobina con oxígeno en la sangre capilar.

*Definición operacional:* nivel de saturación de hemoglobina por oxígeno medida por el pulsioxímetro del monitor.

*Escala:* porcentaje.

*Tipo:* cuantitativa discontinua.

### **Frecuencia respiratoria.**

*Definición:* Frecuencia con que se contraen y expanden el tórax durante un minuto.

*Operacionalización:* Número obtenido tras la medición por plestimografía con el monitor electrónico.

*Escala:* Porcentaje.

*Tipo:* Cuantitativa continua.

## **b) Variables independientes:**

### **Sexo.**

*Definición:* Género al que pertenece la persona.

*Operacionalización:* Caracteres sexuales secundarios presentes en el momento de la valoración preanestésica.

*Escala:* Femenino/ masculino

*Tipo:* Cualitativa dicotómica.

### **Edad.**

*Definición:* Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.

*Operacionalización:* Edad consignada en la nota preanestésica.

*Escala:* Años.

*Tipo:* Cuantitativa discontinua.

### **Peso.**

*Definición:* Fuerza que ejerce sobre un objeto la gravedad de la tierra.

*Operacionalización:* Peso reportado en la hoja de enfermería al ingreso del paciente al hospital.

*Escala:* Kilogramos.

*Tipo:* cuantitativa continua.

### **Hemoglobina**

*Definición:* heteroproteína de la sangre que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.

*Operacionalización:* concentración de hemoglobina obtenida del reporte de laboratorio del hospital para cada paciente.

*Tipo:* cuantitativa continua.

*Indicador:* gramos/decilitro.

### **Hematócrito**

*Definición:* porcentaje del volumen de la sangre que ocupa la fracción de los glóbulos rojos respecto al plasma.

*Operacionalización:* porcentaje obtenido del reporte de laboratorio del hospital para cada paciente.

*Tipo:* cuantitativa continua.

*Indicador:* porcentaje.

### **Estado Físico de la ASA**

*Definición conceptual:* Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología para determinar el estado físico del paciente.

*Definición operacional:* grado de riesgo emitido por el anestesiólogo de la recuperación al momento de la valoración.

*Escala:*

ASA 1	Paciente sano, sin alteraciones físicas no metabólicas.
ASA 2	Paciente con alteración leve a

	moderada de su estado físico que no interfiere con su actividad diaria.
ASA 3	Paciente con trastornos físicos o metabólicos severos que interfieren en su actividad diaria.
ASA 4	Paciente con trastornos severos, con peligro constante para la vida.
ASA 5	Paciente moribundo, con pocas expectativas de vida en las próximas 24 horas sea intervenido o no.
ASA 6	Paciente candidato a ser donador de órganos.

Tipo: Cuantitativa

### **Índice de masa corporal**

*Definición conceptual:* índice del peso de una persona en relación con su altura.

*Definición operacional:* producto obtenido de la división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado calculada por el anestesiólogo responsable de la valoración del paciente.

*Escala:* kg/m<sup>2</sup>

*Tipo:* cuantitativa continua.

### **Talla**

*Definición conceptual:* estatura en centímetros de una persona.

*Definición operacional:* talla obtenida al colocar al paciente en el tallímetro de la báscula.

*Escala:* centímetros.

*Tipo.* Cuantitativa continua.

### **Diagnóstico preoperatorio**

*Definición conceptual:* identificación de la enfermedad que origina la necesidad del procedimiento quirúrgico.

*Definición operacional:* diagnóstico consignado en la nota prequirúrgica.

Escala: hernia inguinal, hernia umbilical, fimosis, labio y/o paladar hendido, pie equinvaro, amigdalitis crónica.

Tipo. Cualitativa.

### **Cirugía proyectada**

Definición conceptual: determinación del tipo de cirugía que se pretende realizar.

Definición operacional: tipo de cirugía efectuada consignada en la nota posquirúrgica.

Escala: plastía inguinal, plastía umbilical, circuncisión, amigdalectomía, plastía de labio y/o paladar.

Tipo: cualitativa

## **11.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en investigación biomédica adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre 1983, y la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989 y conforme reglamentos y regulaciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación clínica.

### **Principios básicos.**

1.- La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y debe basarse en una experimentación animal y de laboratorio suficiente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2.- El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamiento del país en el que se realice el estudio experimental.

3.- La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente calificado y nunca en las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.

4.- La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente a las personas.

5.- Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6.- Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental así como su personalidad.

7.- Los médicos deben abstenerse de comprometerse en la realización de proyectos de investigación que impliquen a personas a menos que crean fehacientemente que los riesgos

involucrados son previsibles. Los médicos deben suspender toda investigación en la que se compruebe que los riesgos superan a los posibles beneficios.

8.- En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.

Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

9.- En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.

10.- El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente declaración.

### **Investigación médica combinada con asistencia profesional.**

#### **(Investigación clínica)**

1.- En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2.- Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

3.- La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.

4.- El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica este justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.

## 12.-RESULTADOS

En el estudio se reclutaron 33 pacientes, de los cuales 2 se eliminaron por haber escupido el medicamento administrado. Por lo tanto solamente se analizaron 31 pacientes que terminaron el estudio.

Las características sociodemográficas por grupo de estudio de nuestra población se describen en la siguiente tabla:

Cuadro 1

Características sociodemográficas y tiempo para sedación exitosa por grupo de estudio.

Variable	Midazolam Media( $\pm$ DE)	Dexmedetomidina Media ( $\pm$ DE)	P
Edad (años)	6.33 ( $\pm$ 2.79)	6.12( $\pm$ 3.07)	0.845
Peso (kg)	22.07 ( $\pm$ 7.19)	19.90 ( $\pm$ 6.33)	0.338
Talla (cm)	114.53 ( $\pm$ 18.00)	109.5 ( $\pm$ 18.31)	0.446
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16.66 ( $\pm$ 1.11)	16.21 ( $\pm$ 0.99)	0.241
Estado Físico ASA	1.13 ( $\pm$ 0.351)	1.06 ( $\pm$ 0.25)	0.521
Hemoglobina (g/dL)	12.44 ( $\pm$ 0.63)	12.36 ( $\pm$ 0.81)	0.769
Hematocrito (%)	37.18 ( $\pm$ 2.06)	37.33 ( $\pm$ 2.28)	0.848
Tiempo para VOAS 3	34.13 ( $\pm$ 3.24)	32.06 ( $\pm$ 2.14)	0.043

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

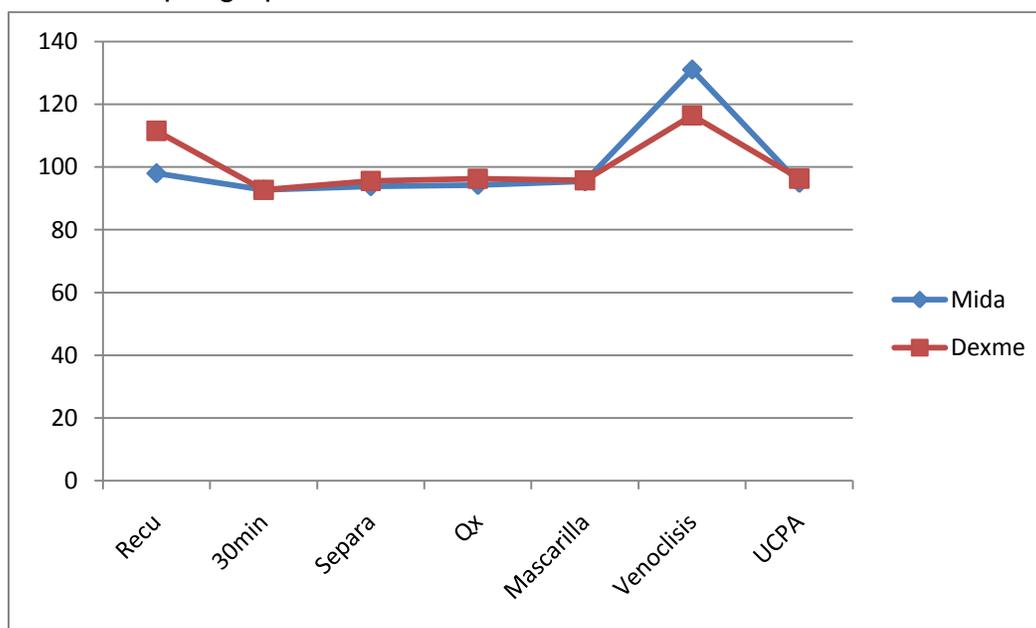
No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a las características sociodemográficas. Hubo diferencia en el tiempo necesario para alcanzar 3 puntos de la escala de valoración observacional alerta/sedación modificada, con una media de 34.13 minutos en el grupo de Midazolam contra 32.06 minutos del grupo de Dexmedetomidina (P= 0.043).

**Cuadro 2**  
Frecuencia cardiaca por grupo de estudio

Tiempo	Midazolam Media(±DE)	Dexmedetomidina Media (±DE)	P
Recuperación	98 (±29.66)	115.5 (±16.92)	0.127
30 min	92.73 (±27.33)	92.68 (±18.58)	0.995
Separación padres	93.86 (±27.54)	95.56 (±20.26)	0.845
Llegada a Qx.	94.26 (±27.71)	96.25 (±20.30)	0.821
Colocación de mascarilla	95.4 (±27.22)	95.75 (±19.92)	0.967
Venoclisis	131.06 (±35.54)	116.43 (±32.61)	0.241
UCPA	94.93 (±28.08)	96.31 (±19.70)	0.874

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”

**Grafica 1**  
Frecuencia cardiaca por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”

No hubo diferencia en la frecuencia cardiaca entre ambos grupos en ningún momento.

Cuadro 3

Presión Sistólica por grupo de estudio

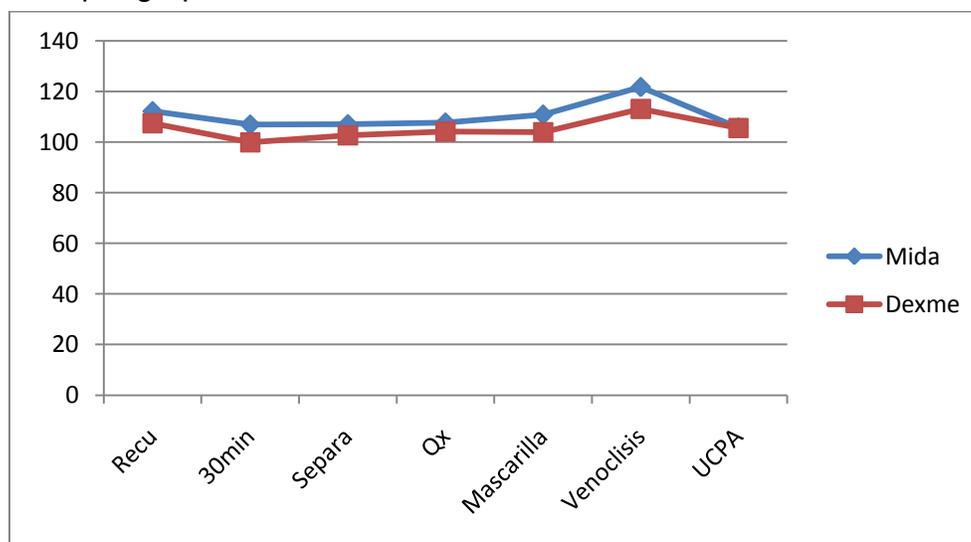
Tiempo	Midazolam Media(±DE)	Dexmedetomidina Media (±DE)	P
<b>Recuperación</b>	<b>112.13 (±3.64)</b>	<b>107.37 (±5.21)</b>	<b>0.006</b>
<b>30 min</b>	<b>106.86 (±5.97)</b>	<b>99.87 (±5.37)</b>	<b>0.001</b>
<b>Separación padres</b>	<b>107 (±6.18)</b>	<b>102.62 (± 6.13)</b>	<b>0.057</b>
Llegada a Qx.	107.66 (±5.66)	104.12 (±6.29)	0.111
<b>Colocación de mascarilla</b>	<b>110.8 (±5.90)</b>	<b>103.87 (±5.66)</b>	<b>0.002</b>
<b>Venoclisis</b>	<b>121.66 (±6.04)</b>	<b>113.06 (±6.68)</b>	<b>0.000</b>
UCPA	105.66 (±6.22)	105.5 (±5.48)	0.937

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”

Se observó diferencia en cuanto a la presión sistólica en el área de recuperación, siendo más significativa al momento de la venopunción, siendo inferior el grupo de la dexmedetomidina en todo momento.

Gráfica 2

Presión Sistólica por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

#### Cuadro 4

##### Presión diastólica por grupo de estudio

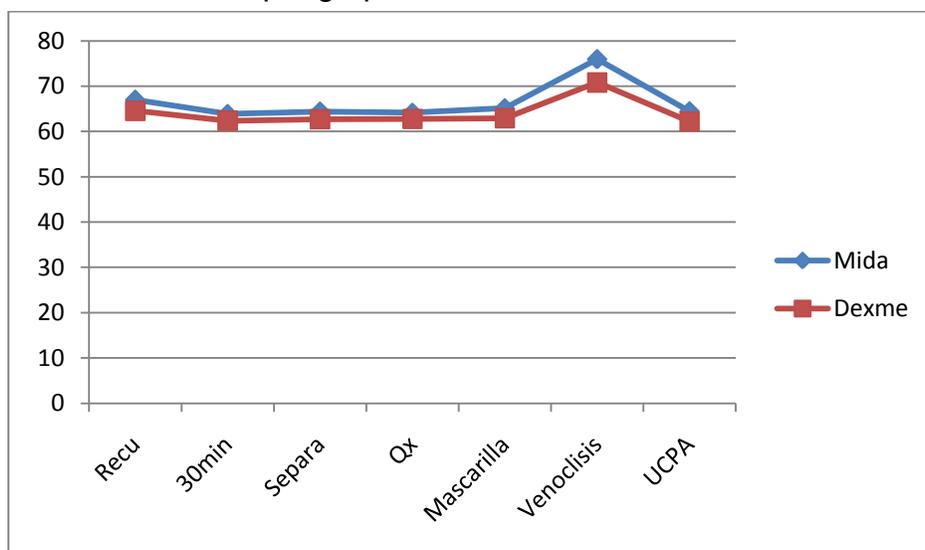
Tiempo	Midazolam Media(±DE)	Dexmedetomidina Media (±DE)	P
Recuperación	67 (±6.64)	64.56 (±4.97)	0.255
30 min	63.86 (±5.97)	62.37 (±5.45)	0.473
Separación padres	64.4 (±5.01)	62.68 (±3.78)	0.290
Llegada a Qx.	64.13 (±5.31)	62.75 (±4.13)	0.423
Colocación de mascarilla	65.13 (±5.02)	62.93 (±3.95)	0.185
<b>Venoclisis</b>	<b>75.93 (±6.58)</b>	<b>70.81 (±5.24)</b>	<b>0.022</b>
UCPA	64.46 (±4.82)	62.18 (±3.6)	0.145

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Se mantuvo sin diferencia la presión diastólica hasta el momento de la venopunción, donde se registra diferencia estadísticamente significativa; la presión media para midazolam fue de 75.93 mmHg, y 70.81 para la dexmedetomidina.

#### Grafica 3

##### Presión diastólica por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Cuadro 5

Presión media por grupo de estudio

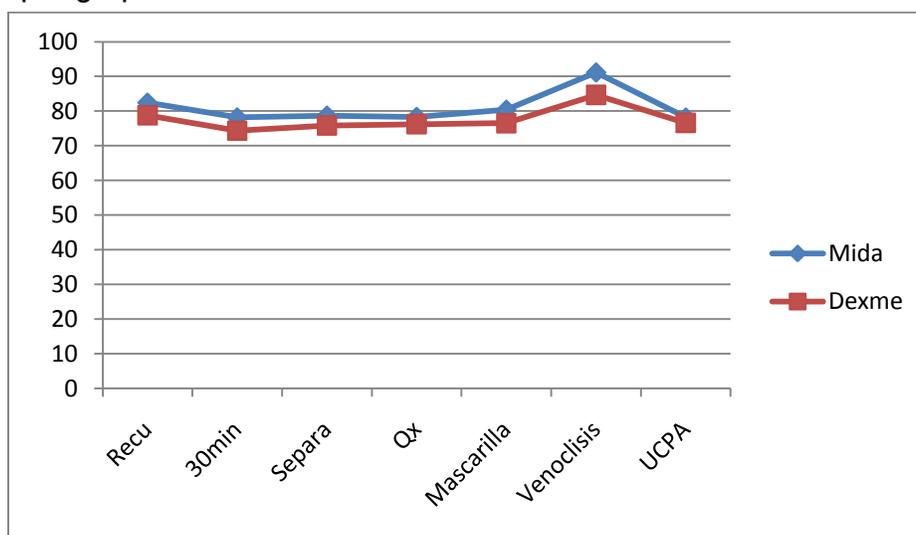
Tiempo	Midazolam Media(±DE)	Dexmedetomidina Media (±DE)	P
Recuperación	82.44 (±5.81)	78.78 (± 4.17)	0.052
<b>30 min</b>	<b>78.18 (± 53.1)</b>	<b>74.36 (±4.63)</b>	<b>0.037</b>
<b>Separación padres</b>	<b>78.7 (±4.51)</b>	<b>75.85 (±3.87)</b>	<b>0.068</b>
Llegada a Qx.	78.33 (±4.64)	76.22 (±4.26)	0.198
<b>Colocación de mascarilla</b>	<b>80.40 (±4.83)</b>	<b>76.51 (±3.65)</b>	<b>0.016</b>
<b>Venoclisis</b>	<b>91.14 (±5.81)</b>	<b>84.66 (±5.59)</b>	<b>0.003</b>
UCPA	78.16 (±4.71)	76.58 (±3.24)	0.258

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

La presión media fue estadísticamente significativa en el momento de la colocación de la mascarilla facial, la presión media fue elevada durante los 30 minutos posteriores a la administración del medicamento, a la separación de los padres, la colocación de la mascarilla y a la venopunción. La mayor diferencia significativa fue durante la venopunción.

Grafica 4

Presión media por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Cuadro 6

Saturación de oxígeno por grupo de estudio

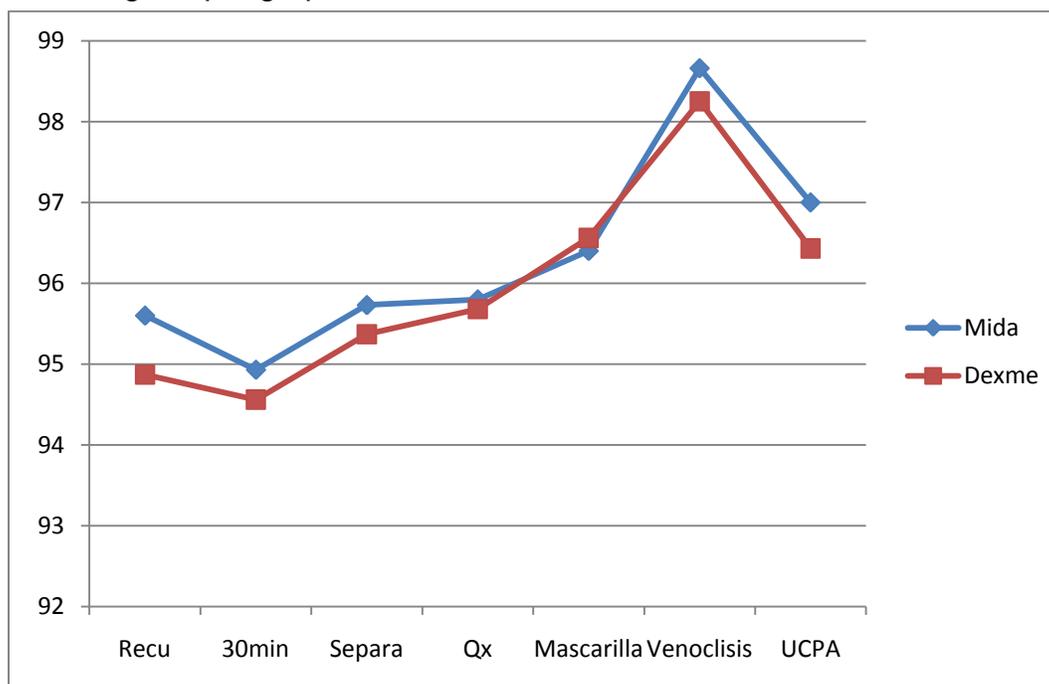
Tiempo	Midazolam 500µg/kg VO Media(±DE)	Dexmedetomidina 1µg/kg SL Media (±DE)	P
Recuperación	95.6 (±1.68)	94.87 (±1.36)	0.195
30 min	94.93 (±1.43)	94.56 (±1.03)	0.413
Separación padres	95.73 (±1.27)	95.37 (±1.25)	0.413
Llegada a Qx.	95.8 (±1.01)	95.68 (±1.49)	0.809
Colocación de mascarilla	96.4 (±0.910)	96.56 (±1.09)	0.657
Venoclisis	98.66 (±0.487)	98.25 (±0.774)	0.085
UCPA	97.0 (±1.06)	96.43 (±1.20)	0.181

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

En este apartado no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Gráfica 5

Saturación de oxígeno por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Cuadro 7

Frecuencia respiratoria por grupo de estudio

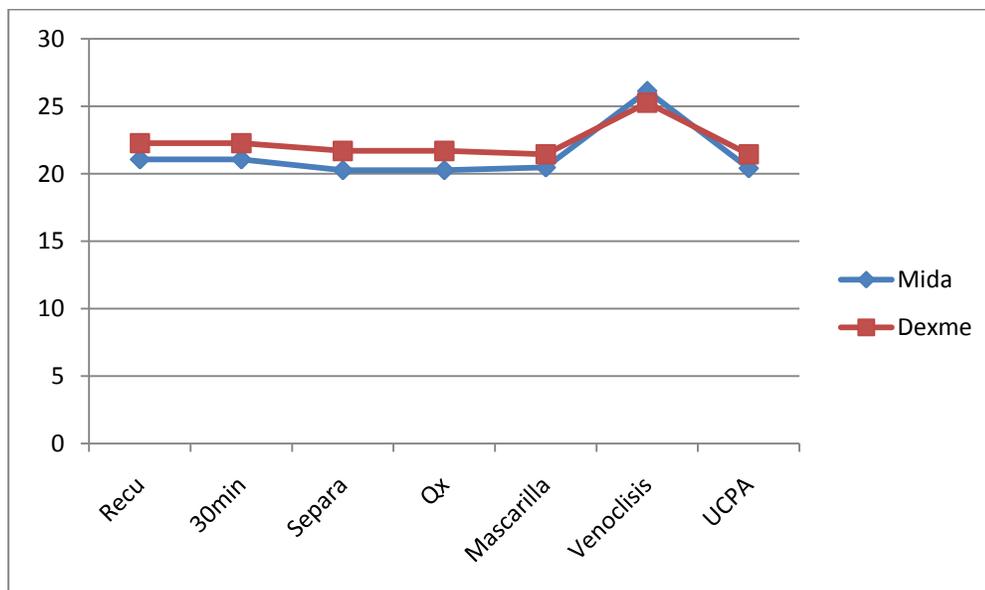
Tiempo	Midazolam 500µg/kg VO Media(±DE)	Dexmedetomidina 1µg/kg SL Media (±DE)	P
Recuperación	21.06 (±2.73)	22.25 (±3.43)	0.299
30 min	21.06 (±2.73)	22.25 (±3.43)	0.299
Separación padres	20.26 (±2.91)	21.68 (±3.8)	0.255
Llegada a Qx.	20.26 (±3.48)	21.68 (±3.57)	0.250
Colocación de mascarilla	20.46 (±3.5)	21.43 (±3.98)	0.478
Venocclisis	26.13 (±2.77)	25.25 (±5.25)	0.567
UCPA	20.4 (±4.23)	21.43 (±3.36)	0.455

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

No se observó ninguna diferencia significativa en cuanto a la frecuencia respiratoria.

Grafica 6

Frecuencia respiratoria por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Cuadro 8

Sedación por grupo de estudio

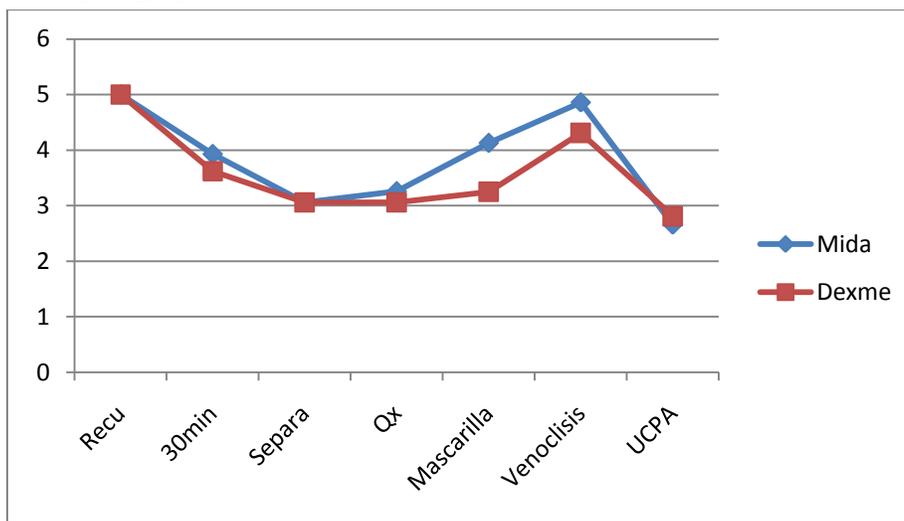
Tiempo	Midazolam 500µg/kg Media(±DE)	VO	Dexmedetomidina 1µg/kg SL Media (±DE)	P
Recuperación	5 (±0)		5 (±0)	NS
30 min	3.93 (±0.59)		3.62 (±0.5)	0.127
Separación padres	3.06 (±0.258)		3.06 (±0.25)	0.963
Llegada a Qx.	3.26 (±0.457)		3.06 (±0.25)	0.130
<b>Colocación de mascarilla</b>	<b>4.13 (±0.516)</b>		<b>3.25 (±0.447)</b>	<b>0.000</b>
<b>Venoclisis</b>	<b>4.86 (±0.351)</b>		<b>4.31 (±0.602)</b>	<b>0.004</b>
UCPA	2.66 (±0.487)		2.81 (±0.543)	0.439

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

La sedación observada fue más significativa durante la colocación de la mascarilla donde la sedación provocada por el midazolam fue menor comparada con la de dexmedetomidina, lo que representa una mejor sedación para dexmedetomidina con un valor de 3 en la VOA/S; así como en el momento de la venopunción donde la sedación fue menor para el midazolam que obtuvo un valor de 4.8 en la VOA/S.

Gráfica 7

Grado de sedación por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Cuadro 9

Ansiólisis por grupo de estudio

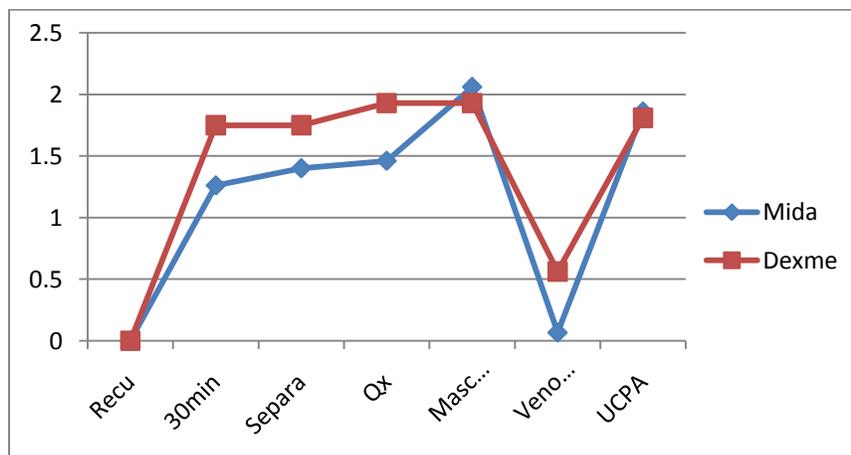
Tiempo	Midazolam 500µg/kg Media(±DE)	VO	Dexmedetomidina 1µg/kg SL Media (±DE)	P
Recuperación	0 (±0)		0 (±0)	NS
<b>30 min</b>	<b>1.26 (±0.59)</b>		<b>1.75 (±0.44)</b>	<b>0.015</b>
<b>Separación padres</b>	<b>1.4 (±0.50)</b>		<b>1.75 (±0.44)</b>	<b>0.050</b>
<b>Llegada a Qx.</b>	<b>1.46 (±0.51)</b>		<b>1.93 (±0.25)</b>	<b>0.002</b>
Colocación de mascarilla	2.06 (±2.52)		1.93 (±0.25)	0.839
<b>Venoclisis</b>	<b>0.066 (±0.258)</b>		<b>0.562 (±0.621)</b>	<b>0.008</b>
UCPA	1.86 (±0.351)		1.81 (±0.403)	0.694

Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

La ansiólisis provocada por la dexmedetomidina fue estadísticamente significativa a los 30 minutos, así como a la separación de los padres. A la llegada a quirófano la dexmedetomidina provocó una ansiólisis mayor llegando a 1.9 en la escala de ansiólisis, disminuyendo durante la venopunción en ambos grupos pero siendo más acentuada para el midazolam.

Gráfica 8

Ansiólisis por grupo de estudio



Fuente: “Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños”.

Análisis Bivariado de las variables cualitativas.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Sexo (Fem/Masc)	6/9	5/11	0.259
Venopunción exitosa(%)	20	43.75	1.998
Complicaciones (%)	0	0	NS
Efectos adversos (%)	0	0	NS

Fuente: "Comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños".

No hubo diferencias desde el punto de vista estadístico en ninguna de estas variables.

### 13.- DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, comparó la Dexmedetomidina y el Midazolam vía oral para premedicación en niños entre 1 y 10 años de edad. Fueron premedicados con 500 µg/kg de midazolam y 1 µg/kg de dexmedetomidina. Los niños del grupo de la Dexmedetomidina lograron una sedación más rápida y satisfactoria en la separación parental y en la inducción de la anestesia que los pacientes que recibieron el Midazolam oral. Aunque los pacientes se sedaron inicialmente con eficacia con Midazolam oral, éstos despertaron más fácilmente con el estímulo de la punción venosa. La mayoría de los niños toleraron los medicamentos orales del estudio. Los estudios anteriores han demostrado que la administración sublingual es un modo eficaz de administrar la premedicación y la sedación en niños. Esta es una vía relativamente fácil e invasiva y con una alta biodisponibilidad. Sin embargo, la cooperación todavía se requiere y puede ser más difícil en niños más pequeños. A diferencia de los medicamentos gabaminérgicos como el Midazolam, el sitio de acción de la Dexmedetomidina en el sistema nervioso central es primariamente en el locus coeruleus donde se induce actividad electroencefalográfica similar al sueño fisiológico; por lo tanto, no es sorprendente que el estímulo externo facilite el despertar. Los pacientes tienen menos probabilidad de estar desorientados y poco cooperadores.

Treinta minutos después de la administración de Dexmedetomidina la frecuencia cardíaca disminuyó con respecto a la basal, aproximadamente un 19.47%; sin embargo al comparar esta disminución entre los grupos la diferencia no fue estadísticamente significativa. La disminución de la presión sistólica fue estadísticamente significativa, disminuyó 4.77% en el grupo de Midazolam y 7.5% en el grupo de Dexmedetomidina, al igual que la presión diastólica que disminuyó 5.9% a los 30 minutos, sin embargo subió 13.32% al momento de la venopunción para Midazolam, así como a los 30 minutos disminuyó 9.03% a los 30 minutos para Midazolam y aumentó 10.9% al momento de la venopunción, siendo significativamente estadístico  $p < 0.05$ .

El tiempo promedio en alcanzar una VOA/S de 3 fue de 34.13 minutos para el grupo I y 32.06 minutos para el grupo II, el cual no fue significativo entre los dos grupos.

Ellos analizaron los signos vitales después de la inducción anestésica, sin embargo nosotros no los registramos.

No registraron hipotensión durante el periodo anestésico en ningún caso.

La colocación de catéter venoso periférico se logró adecuadamente en sólo diez de los 31 niños, a los 32 y 34 minutos de la administración del fármaco respectivamente, sin embargo el mayor efecto clínico es aproximadamente a los 50 min según lo descrito por Antila y asociados, en el estudio de Alvarez y cols el inicio de la inducción anestésica fue reducido a 30 minutos por lo que 9 niños lograron la venopunción.

La principal desventaja descrita sobre el uso de la Dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos, sin embargo episodios graves de hipotensión, bradicardia y paro cardíaco han sido reportados en casos de bolos iniciales administrados en tiempos menores a 10 minutos y/o pacientes cardíacas.

En niños no han sido reportadas alteraciones hemodinámicas importantes, sólo se han descrito bradicardia severa en un paciente bajo tratamiento previo con Digoxina.

La depresión ventilatoria es una complicación que puede presentarse como efecto secundario de la sedación o medicación preanestésica. En los niños se ha reportado hasta en 5.5% en aquellos sometidos a sedación con otros fármacos, está ampliamente descrita la carencia de depresión ventilatoria de la Dexmedetomidina, lo cual es una de las ventajas más importantes de este fármaco sobre otros agentes utilizados para la ansiólisis y sedación. En este estudio no se observó depresión ventilatoria, la saturación de pulso más baja detectada fue de 94%. Sin diferencia significativa en comparación con el grupo I.

A diferencia del trabajo publicado por Berkenbosch y colaboradores, donde la sedación con Dexmedetomidina oral para la obtención de muestras sanguíneas, con mínimo estrés emocional del niño se alcanzó a los 45-60min, Alvarez y cols lo alcanzaron a los 20 ±5 minutos ya que el nivel de sedación no fue suficiente para lograr obtener el acceso venoso, en función al poco tiempo que se tuvo para iniciar la cirugía. En nuestro estudio el promedio fue de 33.09 minutos para obtener una sedación adecuada e intentar la venopunción donde se lograron puncionar 10 niños.

La calidad de la ansiólisis se consideró buena en la mayoría de los niños, con adecuada aceptación de mascarilla facial y mínima resistencia a la inducción inhalatoria.

La Dexmedetomidina dio sedación mas significativa y satisfactoria a la separación de los padres y la inducción de la anestesia, demostraron que el 72.4% de los niños obtuvieron un adecuado nivel de sedación, 70.8% de estos pacientes sedados permitieron una indicción IV o inhalatoria sin mostrar signos de distres o despertar así como el 43.75% permitió la venopunción.

Limitantes: No evaluamos el tiempo del efecto máximo de las dos dosis en concentraciones plasmáticas, además de no registrar los signos vitales en el transoperatorio.

## 14.- CONCLUSIONES

- Los 2 fármacos son igualmente eficaces para lograr sedación cuando se usan por vía oral. Solamente existe una diferencia en cuanto al tiempo necesario para alcanzar la sedación favoreciendo el uso de la Dexmedetomidina.
- Los dos fármacos producen en mismo grado de ansiolisis
- La Dexmedetomidina aparentemente produce menor dificultad para la colocación de accesos intravenosos luego de administrarse como medicación preanestésica.
- No existen diferencias en los efectos cardiovasculares observados tras ninguno de los 2 esquemas de premedicación
- Ninguno de los 2 fármacos tiene efectos adversos cuando se utilizan en este contexto.
- Ambos esquemas son igualmente eficaces y seguros para ser utilizados como medicación preanestésica por vía oral en los niños de 1 a 10 años

## 15. - BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal Midazolam. *Anesthesiology* 1988; 69: 972-985.
- 2.- Anderson BJ, Exanchos H, Lee K, Brown TCK. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anesth Intensive Care* 2000;18:185-193.
- 3.- Fee JPH. Premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32 (Supl):1-5.
- 4.- Roche. *Dormicum Midazolam*. Basilea: F. Hoffman-La Roche ,2003:1-86.
- 5.- Miller D. Ronald. *Miller's Anesthesia*. Sixth edition. New York, USA. Churchill- Livingstone; 2005
- 6.- Sandiumenge. Preanesthetic sedation. *Crit Care Med* 2000; 28: 3612-3619
- 7.- Ramsay M, Savage T, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2:656-659.
- 8.- Muñuzuri-Arán RM. Medicación preanestésica combinada y su valoración en pediatría. *Rev Mex Anest* 1974; 23: 69-80
- 9.- Sjovall S, Kanto J, Illsalo E, Himberg JJ, Kangas L. Midazolam vs Atropine plus Pethidine as premedication in children. *Anaesthesia* 1984; 39: 224-228.
- 10.- Saarnivarra L, Lindgren L, Klemola UM. Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 390-396,
- 11.- Feld LH, Urquhart ML, White PF, Feaster WW. Premedication in children: Oral versus intramuscular Midazolam. *Anesthesiology* 1988; 69:A745.
- 12.- Feld LH, Urquhart ML, White PF, Feaster WW. Oral Midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73 :831-834.
- 13.- Kain NZ, MacLaren J, McClain BC. Effects of age and emotionality on the effectiveness of Midazolam administered preoperatively to children. *Anesthesiology* 2007; 107:545-52.

14.- Berkenbosch JW, Zub D, Tobias JD. Preliminary experience with oral Dexmedetomidine in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 117.

15.-Anttila M, Penttilä J, Helminen A. Bioavailability of Dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 691-693.

16.- Yuen M, Vivian, Hui W. Teresa, Irwin G. Michael, A comparison of intranasal Dexmedetomidine and oral Midazolam for premedication in pediatric anesthesia: A double-blinded randomized controlled trial, *Anesth Analg* 2008; 106:1715-21.

17.-Bell Charlotte, Hughes W, Manual de Anestesia Pediátrica. Universidad de Yale. Ed Mosby. 1995. P.p 71-79

## 16.- ANEXOS

### PRESUPUESTO

El costo de la investigación fue el siguiente:

a) Recursos materiales:

Material	Costo unitario	Cantidad	Total
Dexmedetomidina fco 200mcg/2ml	\$ 425 caja c/5 ámpulas	5 cajas	\$ 2,125
Midazolam amp 15mg/3ml	\$ 865.3 caja con 5 ampulas	5 cajas	Proporcionados por la institución
Jeringa 20ml	\$ 4	30	Proporcionados por la institución
Jeringa 1ml	\$ 3	30	Proporcionados por la institución
Hojas recolección	\$ 0.1	100	\$ 10
Monitores de constantes vitales	Bedside Clinical Monitor modelo BSM 2353K de Nihon Khoden	2	Proporcionados por la institución
Jugo de manzana 1lt	\$ 15	3	\$ 45

b) Recursos humanos: los procedimientos y la recolección de datos fueron llevados a cabo por los médicos residentes del Hospital General de Acapulco; como los procedimientos se encontraban contemplados dentro de las actividades diarias normales, no fue necesario contratar personal extra. El análisis estadístico fue remitido a la Universidad Autónoma de Guerrero, con quienes existe convenio interinstitucional, por lo que no tuvo costo alguno.

c) Total utilizado: 2,220 pesos.

d) Fuente de financiamiento: no se contó con recursos ex profeso para la investigación. Los gastos fueron solventados por el investigador. No se solicitó financiamiento externo alguno.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Revisión bibliográfica		X	X					
Elaboración del protocolo			X					
Revisión del protocolo				X				
Medición					X	X	X	X
Análisis de Resultados								X
Presentación de resultados								X

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“COMPARACION ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA ORAL PARA MEDICACIÓN PREANESTÉSICA EN NIÑOS.”

Grupo de estudio: 01 02

Sexo: masculino femenino

Edad: años Peso: kilogramos Talla: cm IMC:

Estado Físico: ASA I II Diagnóstico: Tipo de cirugía:

Hemoglobina Hematocrito

Tiempo para alcanzar 18 puntos en VOA/S:

	FC	TAS	TAD	TAM	SPO2	FR	Sedación	Ansiolisis
Al llegar								
30 min								
Separación de padres								
Entrada a Qx								
Colocación de mascarilla facial								
Acceso venoso (30 seg)								
UCPA								

Venopunción: Éxito / Fracaso

Complicaciones: SI NO

Efectos adversos: SI NO

Firma del investigador:

Firma del anestesiólogo tratante

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES QUE SERÁN SOMETIDOS AL PROTOCOLO: "COMPARACION ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA ORAL PARA MEDICACIÓN PREANESTÉSICA EN NIÑOS."

Su hijo ha sido invitado a participar en un estudio que busca comparar la eficacia entre el midazolam y la dexmedetomidina oral para medicación preanestésica en niños por lo que fue seleccionado para participar en el estudio porque es un paciente que será sometido a anestesia para su procedimiento quirúrgico.

Se le dará un buen trato en caso de que participe. Su participación en el estudio es voluntaria y si así lo decide, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte de ninguna manera en su atención médica.

El estudio en el cual entrará su hijo busca ofrecer mejores condiciones durante su periodo preoperatorio y transoperatorio, por lo que es muy poco probable que haya eventos adversos y en el escenario más probable, su hijo obtendrá mayores beneficios si participa, que riesgos a los que se somete.

Si usted tiene cualquier pregunta o quejas acerca de este estudio, puede contactar a la Dra. Ruiz Hernández Nancy en el Hospital General de Acapulco, Guerrero, Secretaría de Salud Avenida Adolfo Ruiz Cortinez, no. 128, Colonia Alta Progreso, Acapulco Guerrero, México. Teléfono 4456608.

Nombre del paciente

fecha

Nombre y firma del padre y/o tutor

Nombre y firma del testigo.

“COMPARACION ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA ORAL PARA MEDICACIÓN  
PREANESTÉSICA EN NIÑOS.”

DR. ANTONIO JAIMES HERRERA  
SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DR. BULFRANO PEREZ ELIZALDE  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE LA SECRETARIA DE SALUD DE  
GUERRERO

“COMPARACION ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA ORAL PARA MEDICACIÓN  
PREANESTÉSICA EN NIÑOS.”

DR. JESUS AMBROCIO MOLINA BRAVO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

DR. RAFAEL ZAMORA GUZMAN  
PROFESOR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

DRA. MARA IVETH BAZAN GUTIERREZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

“COMPARACION ENTRE MIDAZOLAM Y DEXMEDETOMIDINA ORAL PARA MEDICACIÓN  
PREANESTÉSICA EN NIÑOS.”

DR JUAN MANUEL CARREON TORRES  
MEDICO ADSCRITO  
SERVICIO ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO  
DIRECTOR DE TESIS