



# **CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
AGUASCALIENTES**

**POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA**

**EFFECTIVIDAD DE LA PREMEDICACIÓN CON  
MIDAZOLAM VIA ORAL VS DEXMEDETOMIDINA  
VIA ORAL EN PACIENTES QUIRURGICOS  
PEDIATRICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**EDUARDO ÁLVAREZ BRAVO**

**ASESORES:**

**DRA. BEATRÍZ DEL CÁRMEN REYES REYES  
DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO**

**AGUASCALIENTES, AGS. ENERO DE 2009**

**CARTA DE ACEPTACIÓN**



DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

  
DR. VÍCTOR DÍAZ PÉREZ

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

  
DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA

  
DRA. BEATRÍZ DEL CÁRMEN REYES REYES

ASESORA CIENTÍFICA

## RESUMEN

**DR. EDUARDO ÁLVAREZ BRAVO**

**ASESORES:**

**DRA. BEATRÍZ DEL CÁRMEN REYES REYES**

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO**

**ENERO 2009**

**Objetivo.** Comparar la efectividad de dos medicamentos en la premedicación de pacientes pediátricos previos al evento quirúrgico valorando el grado de ansiolisis al momento de ingresar a quirófano.

**Diseño.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, descriptivo, experimental, un ciego.

**Metodología.** Se dio a tomar al paciente el medicamento correspondiente al grupo de estudio, disuelto en jugo de manzana en presencia o con ayuda de sus padres 30 a 40 minutos previos a su ingreso a quirófano, valorando el grado de sedación y ansiolisis al ingresar al mismo, así como sus signos vitales.

**Resultados.** Se evaluaron en total 23 niños, los cuales se dividieron en dos grupos experimentales, correspondiendo al grupo 1 los niños que se les administraron dexmedetomidina (n=11), y el grupo 2 al midazolam (n=12). La distribución por edad fué para el grupo 1 media de edad 5.73 años y para el grupo 2 fué de 4.17 años, en ambos grupos la edad mínima fué de 1 año y máxima 10 años. La distribución por sexo fué 9 pacientes masculino y 14 femeninos. La media de peso de los pacientes para el grupo 1 fué 24 Kg, y para el grupo 2 de 19.5 Kg, con peso mínimo en ambos grupos 10 Kg, y el máximo para grupo 1 de 43 Kg y para el grupo 2 fué 42 Kg.

El grado de ansiolisis medido con la escala de Frankl, arrojó que para el grupo 1, 3 pacientes se clasificaron en tipo 1, 3 en tipo 2, 5 en tipo 3 y ninguno en tipo 4. Para el grupo 2, 1 paciente en tipo 1, ningún paciente en tipo 2, 10 pacientes en tipo 3 y un paciente en tipo 4. La comparativa entre ambos grupos en lo referente a frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca no dio diferencia estadísticamente significativa, mientras que la comparativa en lo referente a presión arterial media y saturación parcial de oxígeno demostró una disminución más notable en el grupo 2.

**Conclusiones.** La premedicación con midazolam resultó ser más efectiva que la premedicación con dexmedetomidina a las dosis utilizadas en éste estudio. Se tuvo mejor relación costo-beneficio con el midazolam. Los pacientes se mantienen hemodinámicamente estable con ambos fármacos.

**Palabras clave.** Premedicación, midazolam, dexmedetomidina, ansiolisis, sedación.

## DEDICATORIA

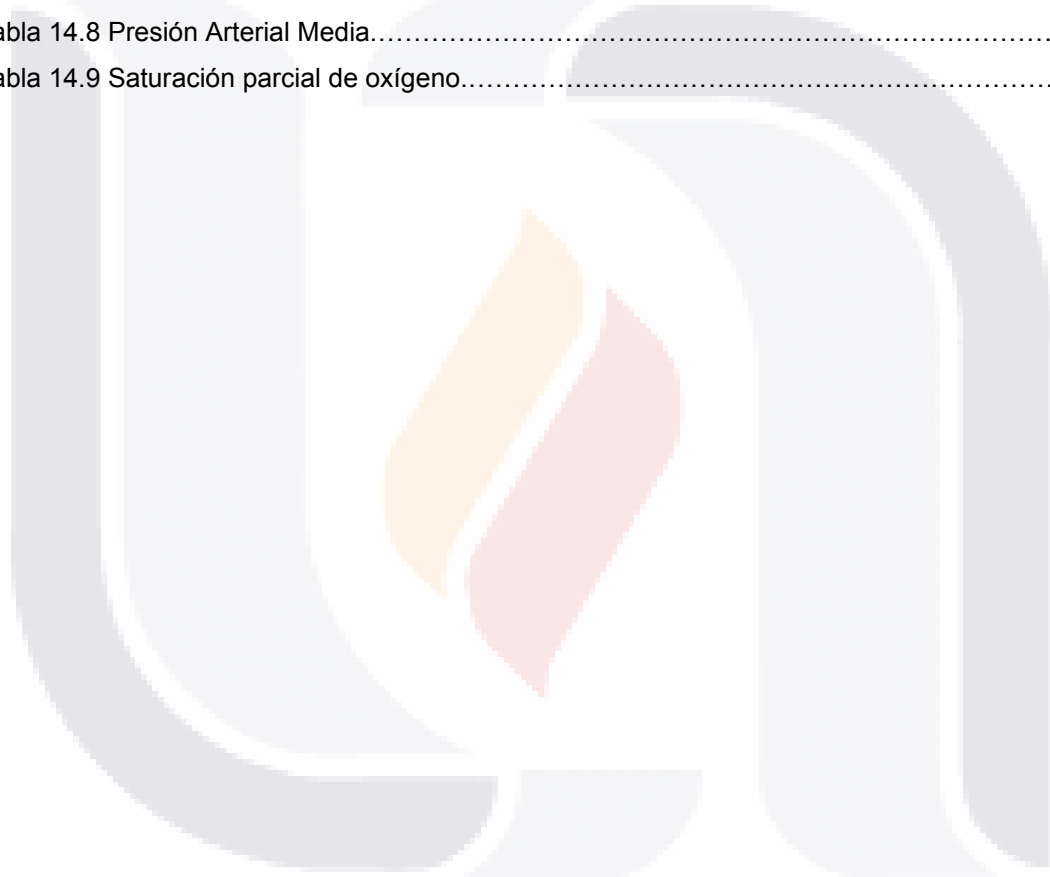
- A mis padres, que de no ser por su invaluable apoyo y comprensión, no hubiera podido alcanzar mi meta profesional. Gracias Mamá.
- A mi hija, fuente inagotable de amor.
- A todos mis familiares, en especial a mi Tío Ing. Eduardo Bravo y González. y mi primo Lic. Eduardo Bravo Arvizu, por su incondicional apoyo durante el primer año de mi residencia, al abrirme las puertas de su hogar al grado de considerarla al día de hoy mi casa. A mis abuelos, hermanos, demás tíos y familiares.
- A Bere, pieza fundamental para mí durante toda la residencia, quien siempre tuvo una palabra de aliento en triunfos y derrotas.
- A la memoria de mi Tío Javier Álvarez Castañeda (Q.E.P.D.).
- A todos mis amigos y compañeros del Hospital Hidalgo y Cruz Roja Aguascalientes.
- A mis ex-maestros y compañeros del primer año de la residencia en Cruz Roja D.F.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carta de aceptación.....	ii
Resumen.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Índice de contenidos.....	v
Índice de tablas.....	vi
Agradecimientos.....	vii
Introducción.....	1
Definición del problema.....	2
Planteamiento del problema y justificación.....	3
Marco Teórico.....	4
Hipótesis.....	12
Objetivo General.....	13
Tipo de Estudio y Diseño.....	14
Definición de Universo.....	15
Criterios.....	16
Definición de Variables.....	17
Hoja de Recolección de Datos y Consentimiento Informado.....	18
Material y Métodos.....	20
Procesamiento y Presentación de la Información.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	29
Conclusión.....	30
Bibliografía.....	31

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 14.1 Distribución por grupos.....	23
Tabla 14.2 Distribución por edad.....	23
Tabla 14.3 Distribución por sexo.....	24
Tabla 14.4 Distribución por peso.....	24
Tabla 14.5 Medición del estado emocional al ingresar a quirófano.....	25
Tabla 14.6 Frecuencia Ventilatoria.....	26
Tabla 14.7 Frecuencia cardiaca.....	26
Tabla 14.8 Presión Arterial Media.....	27
Tabla 14.9 Saturación parcial de oxígeno.....	28



## **AGRADECIMIENTOS**

- A todos los médicos adscritos del servicio de Anestesiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- A todos los médicos residentes de Anestesiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Al personal del servicio de enfermería.
- A todos los que directa o indirectamente colaboraron en la realización de éste estudio.



## 1.- INTRODUCCIÓN

La premedicación en pacientes pediátricos, con tiempo adecuado previo al ingreso al área de quirófanos, favorece una adecuada ansiolisis que conlleva a una separación de los padres menos traumática, y permite una interacción con el personal médico y de enfermería, con el objetivo de lograr una inducción anestésica menos estresante para los niños, así como la instalación de accesos venosos periféricos.

El adecuado éxito de la premedicación con una inducción agradable, permite abolir casi por completo el estrés postraumático en los niños que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico.

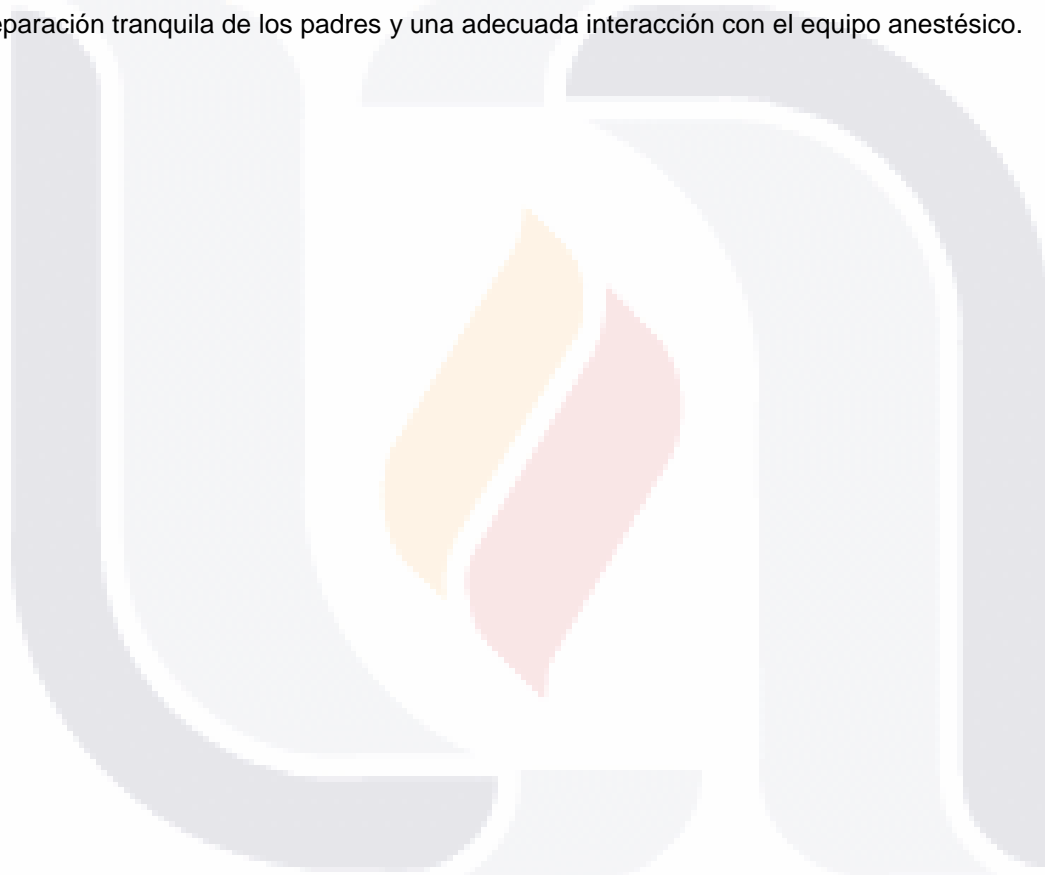
Nuestro grupo de estudio determinó efectuar este trabajo, con el fin de poder estandarizar el beneficio de la ansiolisis en los pacientes pediátricos, con una adecuada relación costo-beneficio, utilizando dos de los fármacos disponibles en la actualidad para dicho fin.



## 2.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El ingreso de los pacientes pediátricos a la sala de quirófano, representa un evento emocionalmente difícil de sobrellevar por ser una zona desconocida por ellos, al haber en ése sitio gente que no pertenece a su entorno familiar, es un área física nueva, y serán sometidos a un procedimiento quirúrgico, que por sí es traumático para ellos.

Una adecuada ansiolisis previa a su ingreso a quirófano es un factor fundamental para lograr una separación tranquila de los padres y una adecuada interacción con el equipo anestésico.



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

Todo paciente manifiesta temor ante una intervención quirúrgica y en los niños este estado es más intenso, desproporcional e impredecible, donde se agrega temor al dolor, enfrentarse a un medio desconocido y la separación de los padres. Sabemos que del 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.

Debido entonces a que la medicación preanestésica debería ser obligatoria 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. En éste estudio se usará la vía oral, al ser no traumática respecto a otras vías.

Desafortunadamente, cada medicamento y técnica de administración no carece de 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 ser un evento traumático.

Existen en la literatura médica mundial, diversos reportes de estudios médicos que hablan sobre el uso de diversos fármacos y por diversas vías para lograr una ansiólisis en los pacientes pediátricos previos a su ingreso a quirófano, y en nuestro hospital no es una práctica cotidiana, por lo que queremos demostrar cuál de los fármacos en estudio resulta ser el medio eficaz e ideal para lograr la ansiólisis requerida en los pacientes pediátricos, con el mínimo de efectos adversos.

Queremos demostrar la efectividad de la premedicación con midazolam vía oral vs dexmedetomidina vía oral a los pacientes pediátricos que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con el objetivo de disminuir o abolir la angustia y el stress prequirúrgico en ésta población, logrando un estado de tranquilidad emocional al momento de la separación física de sus padres así como ingreso al quirófano, logrando una inducción gentil de la anestesia.

#### 4.- MARCO TEÓRICO

Se cuenta en la literatura médica con varios artículos referentes al tema, en los que se demuestra el panorama actual sobre el problema planteado, sirviendo como sustento para la elaboración del presente anteproyecto.

Es bien sabido que el ingreso hospitalario para un tratamiento quirúrgico puede ocasionar trastornos emocionales en los niños, que en la mayoría de los casos no están preparados para enfrentar esa experiencia, y que puede llegar a ser traumática, ya que abandonan la atmósfera de seguridad y confianza del hogar y están en un ambiente desconocido.

El miedo a los extraños, el temor a la separación de los padres son hallazgos casi universales después de los 6 meses de edad, aunque su intensidad varía de un niño a otro. Además, la mayor parte de los comportamientos inducidos por la ansiedad se presentan, sobre todo en el periodo de 1 a 6 años de edad.

La medicación preanestésica, está ampliamente indicada para aliviar la reconocible inquietud, ansiedad, miedo o angustia, ayudar a la inducción y a disminuir los requerimientos anestésicos globales. En los niños la necesidad de la premedicación se da en relación a ciertos factores: edad, naturaleza y tipo de operación, experiencias hospitalarias traumáticas previas, cirugía ambulatoria, cirugías anteriores, etc.

En pediatría, la vía de administración de los fármacos es de vital importancia, ya que las agujas o la administración por vía rectal causan estrés y dolor, por lo que deberían desecharse, y supeditar la administración de los fármacos por vía oral.

La premedicación por vía oral, es preferida por la mayoría de los anestesiólogos en la población infantil, porque evita la ansiedad y el miedo asociados con la punción. Si se administra un medicamento sin generar el dolor de una punción, por lo general estarán más tranquilos los pacientes, los padres y el personal médico.

La vía oral es la vía más fácil y frecuente para administrar medicamentos, ya sean jarabes o ampollas, la absorción ocurre por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración.

Se ha demostrado que la vía oral es tan efectiva como las demás para la producción de ansiolisis, hipnosis y amnesia anterógrada, sin presentar efectos secundarios que comprometan al paciente.

Dentro de los diferentes tipos de anestésicos que se utilizan en la actualidad encontramos los que actúan sobre los receptores adrenérgicos, siendo éstos originalmente diferenciados en alfa y beta, dependiendo de las respuestas encontradas al administrar diferentes aminas.

Después se encontró que existen algunas subclases que regulan la liberación de neurotransmisores, por lo que fue inferido que estos receptores tenían una localización presináptica. Esto condujo a una subsecuente división de los receptores, dependiendo de su localización: los postsinápticos o alfa-1 y presinápticos o alfa-2, aunque se ha demostrado que estos últimos no sólo se encuentran en forma presináptica, sino también extrasinápticamente sin que estén relacionados con la liberación de neurotransmisores.

La clasificación en alfa-1 y alfa-2 también está dada por el antagonismo con el uso de yohimbina y prazosina. La prazosina es más potente que la yohimbina en los receptores alfa-1; mientras que la yohimbina es más potente que la prazosina en los receptores alfa-2.

La dexmedetomidina es un agonista alfa-2, por lo que a continuación menciono los efectos más relevantes de este grupo de medicamentos sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central.

### **Sistema cardiovascular**

Los efectos hipotensores y bradicárdicos de los agonistas alfa-2 han sido ampliamente reconocidos y estudiados. El mecanismo de ambos involucra la inhibición del flujo simpático y la potenciación de la actividad nerviosa parasimpática. Debido a que la acción hipotensora de los agonistas alfa-2 no puede ser atenuada con una disminución endógena previa de catecolaminas dentro del sistema nervioso central se ha sugerido que estos compuestos actúan postsinápticamente en el cerebro para producir su acción.

El efecto bradicárdico que confieren estos medicamentos es causado en parte por una inhibición presináptica de la liberación de norepinefrina en la unión neuroefectora o por un efecto vagomimético.

Los agonistas alfa-2 estimulan el núcleo del tracto solitario y, por tanto, ejercen su acción vagomimética en este punto. Otros estudios refieren que la acción dominante de los agonistas alfa-2 en el corazón es disminuir la taquicardia a través del bloque de las fibras cardioaceleradoras y

producir, además, bradicardia gracias a su acción vagomimética. No se ha encontrado evidencia que sustente la existencia de receptores alfa-2 postsinápticos en el miocardio.

De igual manera, el tratamiento para la bradicardia producida por los agonistas alfa-2 es la atropina. Algunos de los efectos por el uso de estos medicamentos son que, en altas dosis, puede deprimir la conducción auriculoventricular.

Se ha encontrado un ligero alargamiento del intervalo P-R en pacientes que reciben clonidina, por lo que se sugiere no usarlo en enfermos ancianos o en aquellos que tengan un alargamiento del intervalo P-R o con bradicardia.

### **Sistema nervioso central**

En comparación con otros anestésicos, el efecto sedante de la dexmedetomidina es similar al sueño natural, ya que los sujetos despiertan con facilidad al estimularlos y regresan al estado de sedación rápidamente.

Este mecanismo de acción consiste en disminuir el disparo de las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus, produciendo así inconsciencia. Existen hipótesis que indican que las neuronas que producen GABA, que se encuentran en el núcleo preóptico ventrolateral (VLOP) en el hipotálamo anterior y mesencéfalo basal, están bajo control inhibitorio de la norepinefrina y serotonina del locus ceruleus y del núcleo del rafe, respectivamente.

Una disminución en el disparo de noradrenalina “desinhibe” a las neuronas GABA del VLOP, las cuales, por tanto, se activan. Las neuronas del VLOP inervan el locus ceruleus y el núcleo tuberomamilar, un grupo de células del hipotálamo posterolateral que juegan un rol clave en el despertar.

Dentro de los principales medicamentos de este tipo con uso clínico en la anestesia podemos encontrar a la clonidina, la cual es considerada como el estándar de oro por las bondades demostradas en los múltiples estudios que existen en la literatura, así como a la dexmedetomidina. Esta última tiene una selectividad alfa-2:alfa-1 de 1,600:1,7 veces mayor que la clonidina. Su tiempo medio de eliminación es de aproximadamente dos horas, mientras que el de la clonidina es de ocho horas.

El tiempo medio de distribución de la dexmedetomidina es de cinco minutos y el de la clonidina de 10 minutos.

## Uso anestésico

La dexmedetomidina tiene usos tanto preanestésicos, como transanestésicos y postanestésicos.

1. **Uso preanestésico:** Ya que tanto la sedación como la ansiolisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa 2 tienen ambos efectos, estos medicamentos pueden cubrir este propósito.

En un estudio se midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes premedicados con midazolam o dexmedetomidina sometidos a cirugía ginecológica menor. Con ambos se encontró disminuida la concentración de noradrenalina, pero sólo en el grupo con dexmedetomidina se atenuó la respuesta de las catecolaminas ante la anestesia y la cirugía; de la misma manera, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar fue significativamente menor en las mujeres premedicadas con dexmedetomidina.

Se ha reportado que las dosis de inducción de tiopental o propofol se ven reducidas en pacientes premedicados con agonistas alfa-2.

La premedicación con dexmedetomidina atenúa las respuestas hemodinámicas a la intubación orotraqueal, disminuye las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la anestesia, reduce los requerimientos de anestésicos inhalados y opioides perioperatorios con sólo una leve depresión respiratoria, de igual manera, disminuye la presencia de escalofrío posoperatorio.

2. **Uso transanestésico:** Uno de los principales hallazgos con el uso de los agonistas alfa-2 fue el hecho de disminuir la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatorio como postoperatorio.

También se ha reportado disminución en los requerimientos de anestésicos, tanto narcóticos como anestésicos inhalatorios. Otro de los efectos de estos medicamentos observados en el sistema nervioso central es la capacidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que la anestesia sea intravenosa, inhalatoria o regional.

El incremento en la presión intraocular de los pacientes tratados con agonistas alfa-2 se encuentra atenuada al momento de la laringoscopia e intubación orotraqueal. Reportes recientes sustentan el hecho de que esto puede ser debido a reducción en la producción y a incremento de la absorción del humor acuoso.

3. **Uso posanestésico:** Se ha informado que los agonistas alfa-2 son de utilidad en los enfermos agitados hipertensos en la unidad de cuidados postanestésicos.

En pacientes programados para cirugía electiva de oído, nariz o faringe bajo anestesia general, la incidencia de escalofrío postquirúrgico (40%) pudo ser eliminada administrando agonistas alfa-2.

De igual manera, se eliminó el escalofrío en sujetos sometidos a artroscopia de rodilla bajo anestesia epidural. Diferentes estudios reportan menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administró algún agonista alfa-2 antes o durante la cirugía; o inclusive como analgésicos para el control del dolor durante el mismo posoperatorio.

El uso de la dexmedetomidina sólo se encuentra autorizado por la Food and Drugs Administration (FDA) para sedación en unidades de terapia intensiva (UTI) por un periodo no mayor de 24 horas.

Riker y Ramsay, en un estudio en el que utilizaron la dexmedetomidina para sedación de pacientes intubados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) comparados con otro grupo sedados con midazolam, encontraron que la reducción de la frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo de dexmedetomidina, la tensión arterial sistólica se mantuvo en ambos grupos sin cambios y no se encontraron alteraciones hemodinámicas en ningún grupo.

Debido al auge de la cirugía endoscópica de senos paranasales en los últimos años y a la elevada frecuencia de alteraciones hemodinámicas que se presentan en los pacientes durante la infiltración de lidocaína con epinefrina, se ha buscado en la dexmedetomidina una alternativa para atenuar dichos efectos y proporcionar mayores beneficios a los pacientes.

A nivel mundial se ha demostrado la efectividad de la premedicación en pacientes pediátricos con midazolam por vía oral, y recientemente el uso de la dexmedetomidina ha mostrado resultados aún más favorables en la premedicación. Sin embargo en nuestro hospital es una práctica que no se efectúa con regularidad.

Los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos han sido utilizados en la práctica clínica desde mediados de 1970 para el tratamiento de hipertensión; también como descongestivo nasal, sedante y coadyuvante anestésico y de la analgesia regional, lo mismo que en otras condiciones,

como alcoholismo y drogadicción. Estos receptores se localizan en el sistema nervioso central y periférico a nivel de los ganglios autonómicos en sitios presinápticos y postsinápticos.

Se han identificado tres subtipos de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos:  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B y  $\alpha$ 2C con una afinidad y homología entre ellos de 70 a 75%. Se encuentran distribuidos en diversas estructuras del organismo con diferentes densidades. Se ha sugerido que cada uno es responsable de respuestas específicas.

MacMillan y colaboradores refieren que el efecto simpaticolítico de los  $\alpha$ 2-agonistas a nivel central es mediado por los receptores  $\alpha$ 2A-adrenérgicos, que se concentran en el área pontina del *locus ceruleus*, un punto clave en la inervación adrenérgica del cerebro anterior que modula la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca e interviene en la regulación del estado de alerta. Los receptores  $\alpha$ 2B localizados en el músculo liso vascular generan un estado transitorio de hipertensión al ser activados por altas dosis de agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

Los receptores  $\alpha$ 2C tienen un papel relevante en la modulación del estado de ansiedad. Scheinin y asociados proponen su empleo en el tratamiento de trastornos de conducta, déficit de atención, estrés postrauma y esquizofrenia.

La dexmedetomidina, como otros agonistas  $\alpha$ 2, incorpora un anillo imidazólico en su estructura y es el isómero activo de la medetomidina. Es un fármaco considerado como agonista  $\alpha$ 2 puro dada su afinidad a receptores en proporción de 1,620:1  $\alpha$ 2: $\alpha$ 1 y con mayor selectividad para los receptores  $\alpha$ 2A.

La dexmedetomidina activa los receptores  $\alpha$ 2- adrenérgicos cerebrales y espinales, inhibiendo así la transmisión neuronal, causando hipnosis y analgesia. La activación presináptica de los receptores  $\alpha$ 2 inhibe la liberación de norepinefrina, interrumpiendo la propagación de las señales dolorosas; mientras que la activación postsináptica en el sistema nervioso central limita la actividad simpática, disminuyendo de esta forma la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Fue aprobada por la FDA en 1999 para sedación en adultos durante ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos, por un periodo no mayor a 24 horas. Ha sido utilizada como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico.

En los últimos años, el empleo de la dexmedetomidina en sedación pediátrica ha tomado auge en diferentes situaciones, tales como sedación para ventilación mecánica, endoscopia de tubo digestivo y estudios de resonancia magnética. Ard y colaboradores reportaron su empleo para sedación durante craneotomías en niños despiertos, cuyo estudio mostró resultados alentadores;



también se ha utilizado en tratamiento del síndrome de supresión alcohólica, control de agitación, delirio y temblor posoperatorio en niños.

Recientemente, Berkenbosch JW y su grupo reportaron su experiencia con dexmedetomidina oral en 61 niños con alteraciones neuronales para facilitar la colocación de accesos venosos periféricos y como agente preanestésico en cuatro niños, administrando dosis entre 1.0 - 4.2 µg/kg, 45 a 60 minutos antes del procedimiento.

Anttila M y asociados reportan que la biodisponibilidad de la dexmedetomidina por vía sublingual es de 82%, con una concentración plasmática máxima alcanzada a los 90 minutos, con un tiempo de latencia de 10-15 minutos. La biodisponibilidad por vía oral de 16% con una concentración plasmática máxima alcanzada a las dos horas con un tiempo de latencia entre 30 y 50 minutos

El midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipofílica con poca solubilidad en agua. El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo de la imidazobenzodiazepina, le permite al midazolam formar sales con ácidos solubles en agua.

Éstas producen una solución inyectable estable y bien tolerada. La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto y, debido a su rápida transformación metabólica, una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, midazolam tiene un amplio rango terapéutico.

Midazolam tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. Después de la administración I.M. o I.V. se produce amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda eventos que ocurrieron durante la actividad máxima del compuesto).

Farmacocinética: El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 l/kg. Del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína plasmática a la que se une es la albúmina. Existe un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo.

En humanos se ha demostrado que midazolam atraviesa lentamente la placenta y penetra a la circulación fetal. Pequeñas cantidades de midazolam se encuentran en la leche humana.

Metabolismo: El midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina en forma inalterada. El midazolam es hidroxilado por la

isoenzima del citocromo P-4503A4. El alfa-hidroximidazolam es el principal metabolito plasmático y urinario. Del 60 al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónido-alfa-hidroximidazolam.

Las concentraciones plasmáticas del alfa-hidroximidazolam corresponden al 12% de la del compuesto relacionado. La fracción de la dosis extraída por el hígado, ha sido estimada en 30 a 60%. La vida media de eliminación del metabolito es menor de 1 hora. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo y contribuye sólo en forma mínima (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

No existe evidencia de un polimorfismo genético en el metabolismo oxidativo del midazolam. Eliminación: En voluntarios jóvenes sanos, la vida media de eliminación es entre 1.5 y 2.5 horas. La depuración plasmática está en el rango de los 300 a 500 ml/min.

Cuando se administra midazolam en infusión I.V., la cinética de su eliminación no es diferente a la de la inyección en bolo.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Ancianos: En adultos mayores de 60 años, la vida media de eliminación del midazolam puede prolongarse hasta por cuatro veces.

Niños: La velocidad de absorción rectal en los niños es similar al de los adultos. Sin embargo, la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) posterior a la administración I.V. y rectal es más corta en los niños de 3 a 10 años, en comparación a la de los adultos. La diferencia es consistente con el incremento en la depuración metabólica que se observa en los niños.

Neonatos: La vida media de eliminación en los neonatos es en promedio de 6 a 12 horas, probablemente debido a la inmadurez hepática, al igual que la depuración está disminuida.

Pacientes con insuficiencia hepática: La vida media de eliminación en pacientes con cirrosis hepática puede estar prolongada y la depuración ser menor, en comparación con los voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal: La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los voluntarios sanos.

Pacientes críticamente enfermos: La vida media del midazolam está prolongada en los pacientes críticamente enfermos.

## 5.- HIPÓTESIS

**HA (hipótesis verdadera).**- La dexmedetomidina provee igual o mayor grado de sedación y ansiolisis en los niños en el periodo prequirúrgico, que el midazolam.

**H0 (Hipótesis falsa).**- El midazolam provee igual o mayor grado de sedación y ansiolisis en los niños en el periodo prequirúrgico, que la dexmedetomidina.



## 6.- OBJETIVO GENERAL

Lograr una adecuada ansiólisis en los pacientes pediátricos en el prequirúrgico inmediato, mediante el uso con midazolam vía oral o dexmedetomidina, disminuyendo el stress prequirúrgico inmediato en los mismos.

Un objetivo de éste estudio fue es evaluar el efecto como medicación preanestésica tanto de la dexmedetomidina administrada por vía oral, como del midazolam por la misma vía, tiempo de inicio de acción, tiempo de egreso de la Unidad de Cuidados Post-anestésicos (UCPA) y, en su caso, informar los efectos adversos en pacientes pediátricos.

Se considera importante para la realización de éste estudio, la interacción con los diferentes actores involucrados en la atención del paciente pediátrico en plan quirúrgico, como el personal de enfermería de los servicios en los que se encuentre el paciente, el personal médico del servicio de pediatría médica, así como el personal médico del servicio de anestesiología.

Se pretende al finalizar el estudio, informar cual de los dos fármacos demuestre mayor efectividad clínica con menores efectos adversos, la dosis más efectiva clínicamente, un menor consumo de otros anestésicos, así como la recuperación del paciente en diversos momentos.

## 7.- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, descriptivo, experimental, un ciego.



## 8.- DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Población pediátrica quirúrgica electiva, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Límites.-** Quirófanos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo entre Octubre y Diciembre de 2008.



## 9.- CRITERIOS

### A) INCLUSIÓN

- Pacientes en el rango de edades de 1 a 10 años.
- Pacientes ASA I / II
- Programados para cirugía electiva.
- Cuenten con Consentimiento Informado leído y firmado por el padre o tutor.

### B) EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 1 año o mayores de 10 años.
- Pacientes ASA III / IV.
- Alteraciones en la motilidad esofágica.
- Ayuno menor de 6 horas.

### C) ELIMINACIÓN

- Pacientes con intubación endotraqueal.
- Pacientes con sedación en su servicio de origen (UCIP, urgencias pediátricas, etc.).
- Pacientes con peso mayor a 50 Kg.
- Escupir el medicamento.
- Suspensión de la cirugía.

## 10.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

### **Variables paramétricas.-**

Edad del paciente expresada en años.

Peso del paciente expresado en Kilogramos

Frecuencia Cardíaca al momento de ingresar el paciente a quirófano, expresado en latidos por minuto.

Frecuencia Respiratoria al momento de ingresar el paciente a quirófano, expresado en ventilaciones por minuto.

Presión Arterial Media (PAM) al momento de ingresar el paciente a quirófano, expresado en milímetros de Mercurio (mmHg).

Saturación Arterial de Oxígeno (SpO<sub>2</sub>) al momento de ingresar el paciente a quirófano, expresado en valor porcentual (%).

### **Variables no paramétricas.-**

Género, de cada paciente ya sea masculino o femenino.

Medición del Estado Emocional, valorado con la escala de Frankl



## 11.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Grupo \_\_\_\_\_ Número de caso \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Expediente \_\_\_\_\_  
 Servicio \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_  
 Peso \_\_\_\_\_

Dosis total \_\_\_\_\_ Volumen de líquido \_\_\_\_\_

Hora de administración de la dosis: \_\_\_\_\_

Hora de ingreso a quirófano: \_\_\_\_\_

Hora de inicio de inducción anestésica: \_\_\_\_\_

Estado emocional del paciente al ingresar a quirófano:

Ansioso		tranquilo		Ramsay	
llorando		dormido		Cooperador	

signos vitales al ingresar a quirófano:

FC		FR		SpO2	
PANI		PAM		Temp.	

Responsable de la premedicación \_\_\_\_\_

Anestesiólogos en quirófano: \_\_\_\_\_

Anestesiólogo en UCPA: \_\_\_\_\_

## CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

El que suscribe \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_  
 años de edad, con parentesco o relación \_\_\_\_\_ con el paciente

Autorizo la inclusión en el estudio denominado EFECTIVIDAD DE LA PREMEDICACIÓN CON MIDAZOLAM VIA ORAL VS DEXMEDETOMIDINA VIA ORAL EN PACIENTES QUIRURGICOS PEDIATRICOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO del paciente arriba registrado.

Dicha autorización es de carácter voluntaria, con el fin de lograr los objetivos médicos y científicos del estudio, dentro de las instalaciones del Centenario Hospital Miguel Hidalgo del ISEA. He sido informado(a) sobre las siguientes situaciones que podrían llegar a presentarse en forma clara y concisa: reacción alérgica leve a severa, hipoxia, broncoespasmo, broncoaspiración, colapso cardiovascular, náusea, vómito, coma, secuelas neurológicas, incluso la muerte.

Asimismo se me ha informado que en caso de presentarse alguno de los supuestos arriba mencionados u otro directamente relacionados con la administración de alguno de los fármacos, el personal médico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo proporcionarán atención inmediata y eficiente al paciente, mediante el uso de medicamentos e ingeniería biomédica apta para tal fin.

Aguascalientes, Ags. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Médico Anestesiólogo(a)

\_\_\_\_\_  
 Responsable de la autorización.

## 12.- MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante los meses Octubre a Diciembre de 2008 en los quirófanos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, bajo aprobación del Subcomité de Investigación y Ética.

Se crearon dos grupos de estudio, correspondiendo el Grupo 1 a los pacientes que recibieron dexmedetomidina como medicación preanestésica vía oral, y el Grupo 2 a los que recibieron midazolam vía oral, con los criterios de inclusión: pacientes en rangos de edad de 1 hasta 10 años, con estado físico ASA I / II, programados para realización de cirugía electiva y que contaran con consentimiento bajo información firmado por el padre o tutor del menor de edad. Se efectuó asignación aleatoria de los pacientes para los dos grupos

Se determinó utilizar como vehículo para recibir el medicamento, jugo de manzana. Haciendo un volumen total de 3 ml para pacientes menores de 3 años, y 5 ml para los mayores de 3 años, entre fármaco y jugo. Ésta determinación fue para evitar un volumen mayor en los menores de tres años, y que pudiera representar un riesgo de vómito por la capacidad gástrica de estos.

A los pacientes correspondientes al Grupo 1, se les administró como medicación preanestésica Dexmedetomidina (PRECEDEX, ABBOT) a dosis de 2 µg/Kg. A los pacientes del grupo 2 se les administró Midazolam (RELACUM 15 mg/3 ml, PISA. DORMICUM 15 mg/3 ml, ROCHE). Se preparó y se dio a tomar el medicamento disuelto en jugo de manzana, 30 a 40 minutos previos a la hora programada de inicio de cirugía, en presencia o con apoyo del padre o tutor del paciente.

La calidad en la ansiólisis se midió mediante la Escala de Frankl, la cual se divide en cuatro tipos (niveles), al momento de ingresar el paciente a quirófano e iniciar la inducción anestésica. Esta escala fue descrita inicialmente por odontólogos, para valorar la ansiólisis al utilizar ellos midazolam vía oral para procedimientos odontológicos, pero por su facilidad de entendimiento y cumplir con los ideales en la calificación esperada por la premedicación, es que se determina su adaptación y uso en éste estudio

Tipo 1	Definitivamente negativa. Rechaza el tratamiento, grita fuertemente, está temeroso o tiene cualquier otra evidencia de negativismo extremo.
Tipo 2	Negativo. Difícilmente acepta el tratamiento, no coopera, tiene algunas evidencias de actitudes negativas pero no pronunciadas (arisco, lejano).
Tipo 3	Positivo. Acepta el tratamiento, a veces es cauteloso, muestra voluntad para acatar al anestesiólogo, a veces con reservas, pero el paciente sigue las indicaciones del anestesiólogo cooperando.
Tipo 4	Definitivamente positivo. Buena relación y armonía con el anestesiólogo, interesado en los procedimientos anestésicos, ríe y disfruta.

Se efectuó valoración de los signos vitales al ingreso del paciente mediante monitor de anestesia GE Healthcare Datex-Ohmeda modelo Cardiacap/5, en configuración para paciente pediátrico, midiendo a todos los pacientes Frecuencia Respiratoria (FR), Frecuencia Cardíaca (FC), Presión Arterial Media (PAM) y Saturación Parcial de Oxígeno mediante oxímetro de pulso (SpO2), registrándose en hoja de recolección de datos.

La inducción anestésica y el mantenimiento se efectuaron de manera estandarizada acorde a cada tipo de procedimiento quirúrgico, así como la emersión de paciente, sin ser motivo de análisis en este estudio. Todo lo relacionado con el procedimiento anestésico, quedó plasmado en la hoja de registro anestésico y recuperación.



### **13.- PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 15.0 para el sistema operativo Windows de Microsoft Corporation.

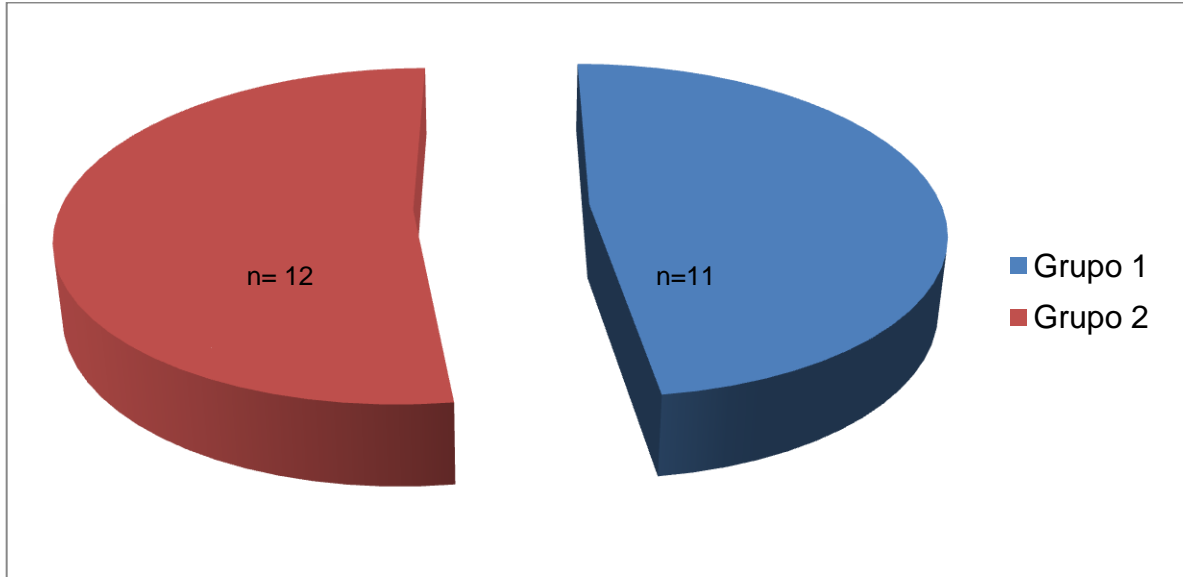
Se analizaron los resultados del estudio mediante las pruebas estadísticas  $\chi^2$  y U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas, y la prueba T de Student para las variables paramétricas.

Se presentan en forma de gráficos de barras y circulares.



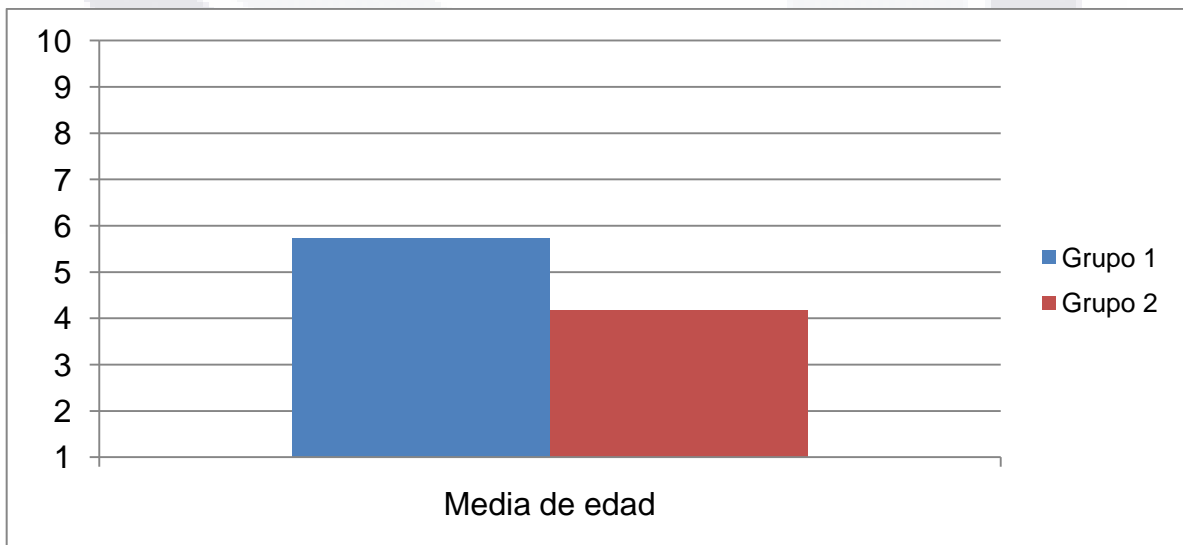
### 14.- RESULTADOS

**Tabla 14.1 Distribución por grupos**



Se incluyeron en total 23 pacientes al estudio, de los cuales 11 pacientes correspondieron al Grupo 1, y 12 pacientes al Grupo 2, con distribución aleatoria entre grupos.

**Tabla 14.2 Edad.**



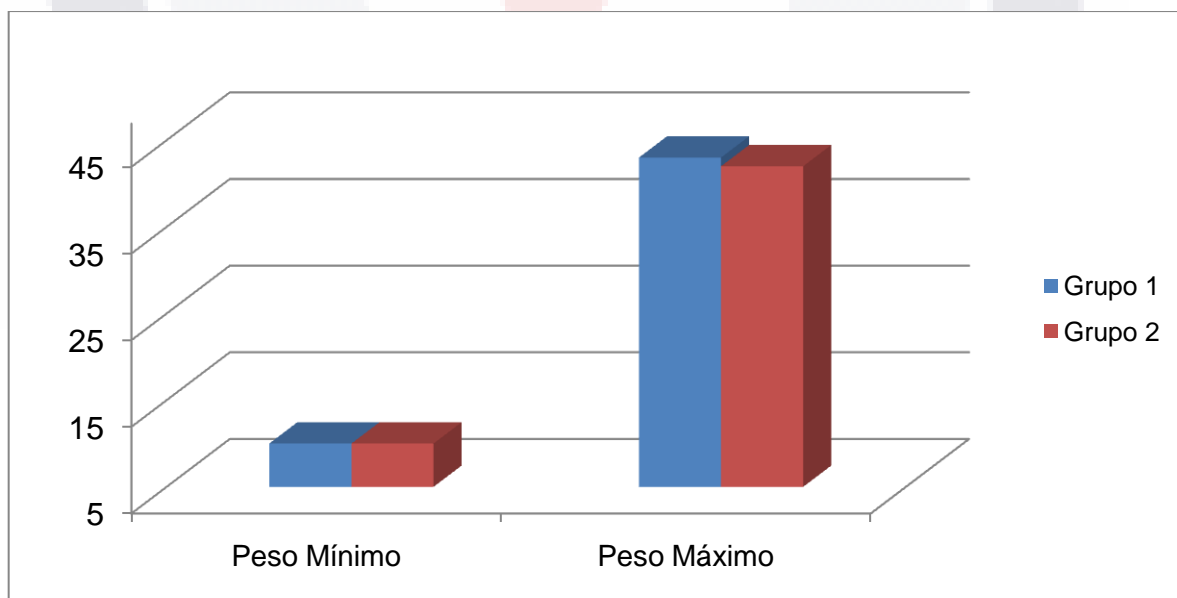
Las edades mínima y máximas en ambos grupos fue de 1 y 10 años respectivamente, encontrando una media de edad para el Grupo 1 de 5.73 años, y para el Grupo 2 la media de edad fue de 4.17 años, analizándose estadísticamente con la prueba T dando como resultado un valor para  $p=0.225$  que indica que los grupos son comparables entre sí, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 14.3 Distribución por sexo.**

	Masculino	Femenino	Total
<b>Grupo 1</b>	4	7	11
<b>Grupo 2</b>	5	7	12
<b>Total</b>	9	14	<b>23</b>

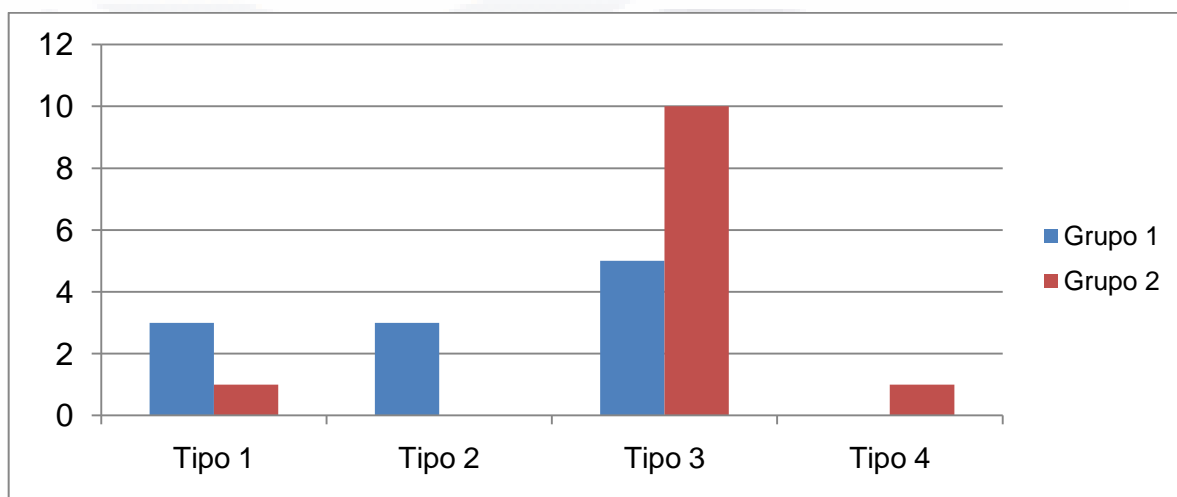
El análisis estadístico fue mediante la prueba de la X<sup>2</sup>, la cual da un valor para  $p=1$ , lo que indica que los grupos son comparables entre sí y no representa diferencia estadística significativa, hubo una distribución homogénea entre ambos grupos favoreciendo el adecuado análisis y sin representar un sesgo en el estudio.

**Tabla 14.4 Peso.**



Para los pacientes del Grupo 1, el peso mínimo fue de 10 Kg, y el máximo de 43 Kg, con una media de peso de 24 Kg, con Desviación Estándar de 11.68. Mientras que para el Grupo 2 el peso mínimo fue 10 Kg, y el peso máximo fue de 42 Kg, con una media de peso de 19.5 Kg y Desviación Estándar de 10.66, analizado mediante la prueba T con valor para  $p=0.34$ , que nos habla de una distribución homogénea, sin diferencia estadísticamente significativa.

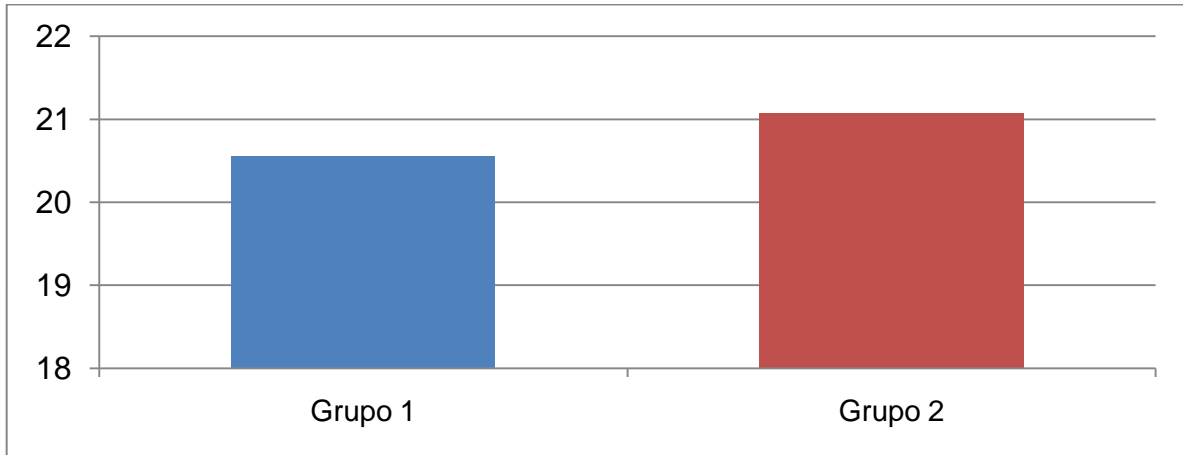
**Tabla 14.5 Medición del estado emocional al ingresar a quirófano.**



En ésta tabla se observa el hecho de encontrarse un estado emocional más tranquilo en los pacientes del Grupo 2, ya que para los pacientes del Grupo 1, tres pacientes se clasificaron en tipo 1, tres en Tipo 2, cinco en Tipo 3 y ninguno en Tipo 4 según la escala de Frankl, mientras que los pacientes del Grupo se clasificaron uno para el tipo 1, ninguno para el tipo 2, 10 para el tipo 3 y uno para el Tipo 4. Al efectuarse el análisis estadístico de los resultados con la prueba U de Mann-Whitney, da un valor para  $p=0.022$ , lo cual implica una diferencia estadísticamente significativa.

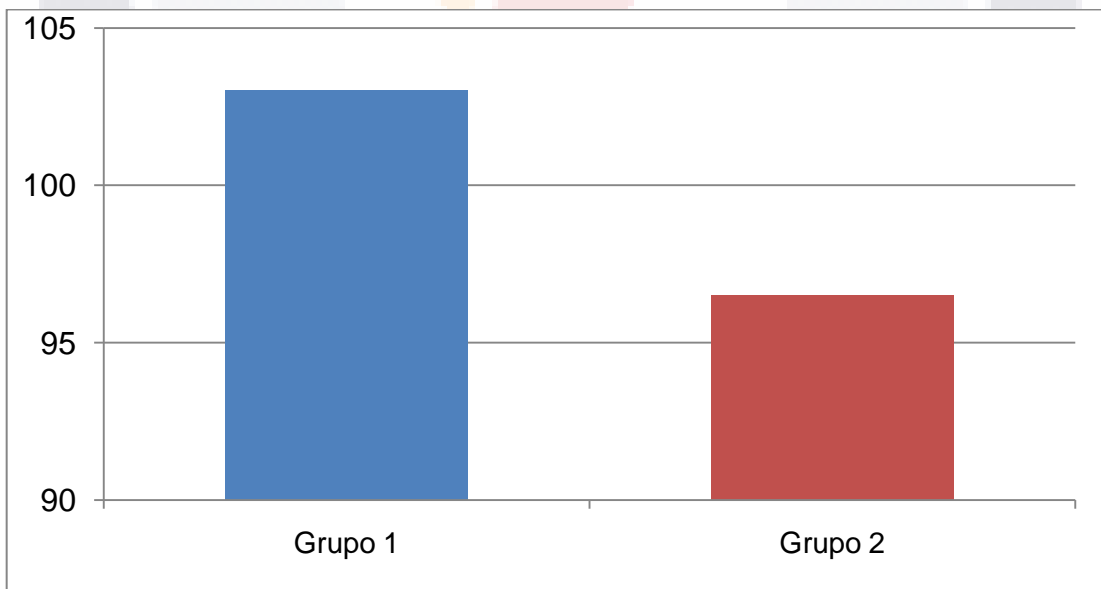


**Tabla 14.6 Frecuencia Ventilatoria.**



La medición de la Frecuencia Ventilatoria arrojó para el Grupo 1 una media de 20.55 ventilaciones por minuto, con Desviación Estándar de 6.59, mientras que para los pacientes del grupo 2 la media de frecuencia ventilatoria fue de 21.08 ventilaciones por minuto con Desviación Estándar de 6.33, para lo cual la prueba T da un valor de  $p=0.844$ , que implica ausencia de diferencia estadísticamente significativa para esta variable.

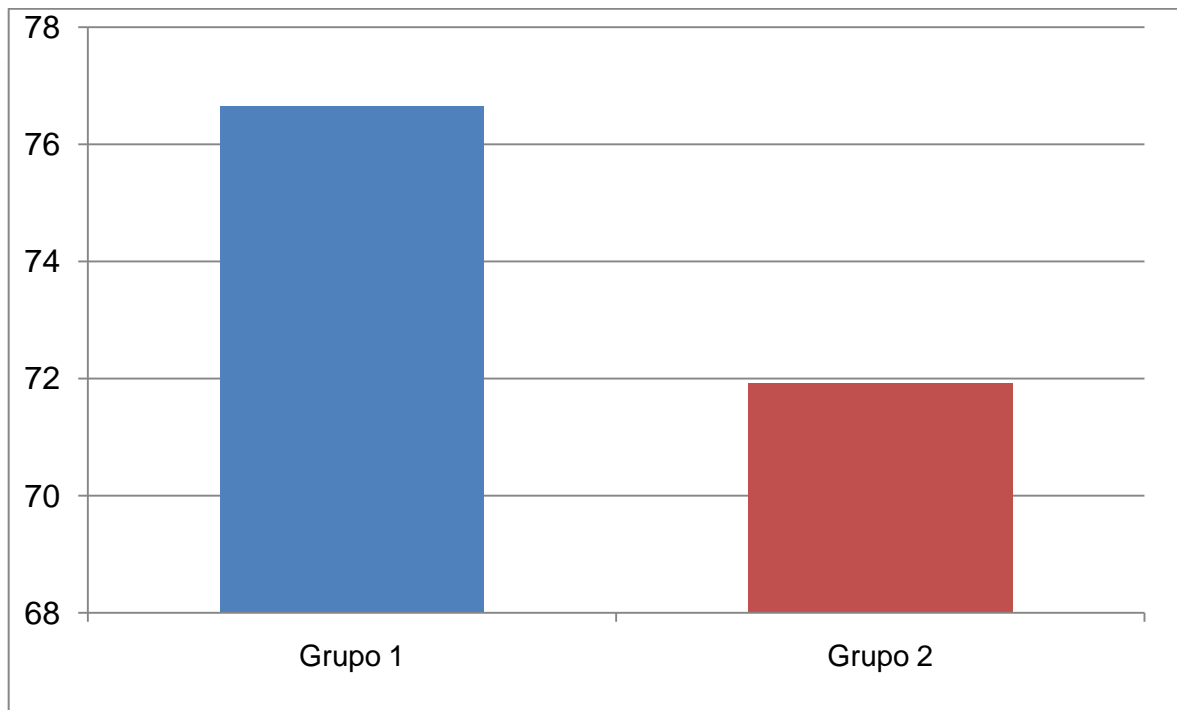
**Tabla 14.7 Frecuencia cardiaca.**



La frecuencia cardiaca fue medida en ambos grupos, obteniendo que para el Grupo 1 los pacientes tuvieron una media de 103 latidos por minuto, con Desviación Estándar de 17.15, mientras que

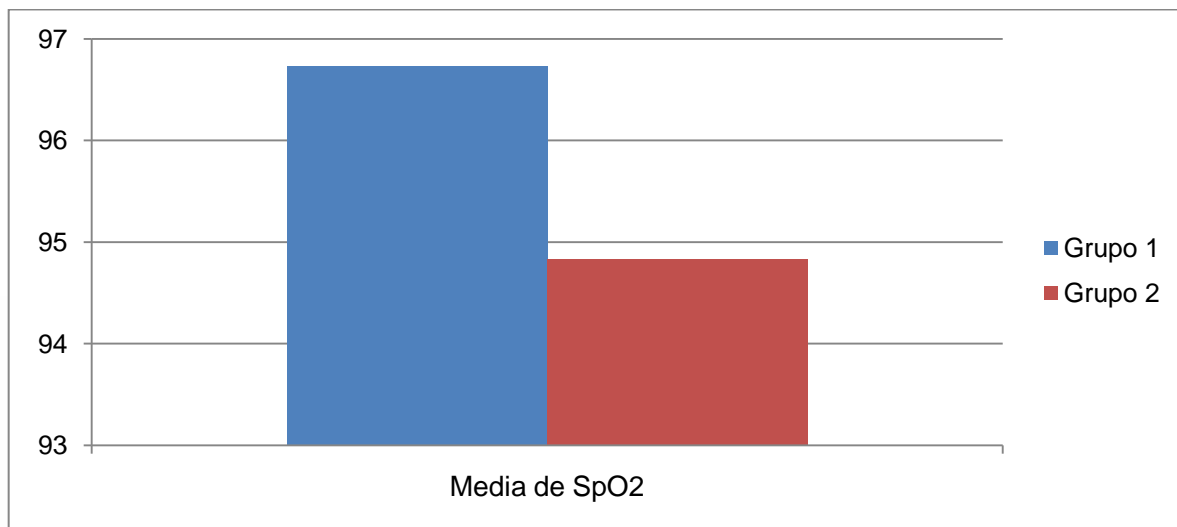
para los pacientes del grupo 2 la media de frecuencia cardiaca fue de 96.5 latidos por minuto con Desviación Estándar de 12.10, para lo cual la prueba T da un valor de  $p=0.312$ , que equivale a no encontrarse diferencia estadísticamente significativa para esta variable.

**Tabla 14.8 Presión Arterial Media.**



La medición de la Presión Arterial Media en los pacientes estudiados, arrojó como resultado para cada uno de los grupos en esta variable: Grupo 1 media de Presión Arterial Media (PAM) 76.64 mmHg, con Desviación Estándar de 9.86, mientras que para el Grupo 2 la media de PAM fue de 71.92 mmHg, con Desviación Estándar de 11.253. El análisis estadístico para esta variable con la Prueba T, da valor para  $p=0.296$ , lo cual indica que los grupos son comparables entre sí, no habiendo diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 14.9 Saturación Parcial de Oxígeno.**



La medición de la SpO2 al momento del ingreso del paciente, previo a iniciar inducción anestésica y por lo tanto aporte de oxígeno complementario, arrojó como resultados, para el Grupo 1 una media de SpO2 de 96.73%, con Desviación Estándar de 1.10; mientras que para el Grupo 2, una media de SpO2 de 94.83%, con Desviación Estándar de 2.20. El análisis estadístico de esta variable con la Prueba T, da valor para  $p= 0.018$ , lo cual representa que si hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

## 15.- DISCUSIÓN

- La distribución entre grupos fue aleatorizada, y los resultados reflejan una distribución homogénea, esto es, que los grupos son comparables entre sí.
- La comparación de la distribución por edad entre los grupos, indica que también fueron homogéneos para ésta variable, lo cual representa que los grupos pueden ser comparables entre sí, y que no hubo sesgo analítico para.
- La distribución entre sexo y peso de los grupos en estudio, y su análisis estadístico correspondiente, nos habla de grupos comparables entre sí, que permitieron un adecuado éxito en el desarrollo del protocolo.
- La medición del grado de ansiolisis entre los pacientes de ambos grupos, nos indica clínicamente que el grado de ansiolisis alcanzado con el midazolam es mayor y por lo tanto más satisfactorio que el obtenido con la dexmedetomidina, y que estadísticamente si hubo una diferencia igualmente significativa.
- Una vez calificado el estado emocional de los pacientes a su ingreso a quirófano, y previo a la inducción anestésica, se midieron los signos vitales de los pacientes, arrojando como resultados en lo referente a la frecuencia ventilatoria que no hay una diferencia estadísticamente significativa, por lo que no hubo un sesgo analítico ni tampoco clínico.
- Situación similar se presentó con la Frecuencia Cardíaca al momento del ingreso del paciente, aunque es importante hacer notar que la FC fue mayor en todo momento en los pacientes del Grupo 1, indicando un mayor grado de ansiedad.
- La comparativa en la Presión Arterial Media de los pacientes de ambos grupos, nos arrojan ausencia de diferencia estadísticamente significativa, sin embargo clínicamente podemos hacer notar que los pacientes del Grupo 2, presentaban una PAM en promedio menor a los pacientes del Grupo 1, que representa fielmente el mayor grado de ansiolisis en los segundos.
- La disminución en la SpO2 nos representó una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo éste resultado estaba contemplado como posible, ya que una característica propia de las benzodiazepinas es una depresión respiratoria dosis-dependiente, y la disminución en la saturación de oxígeno, en ningún momento fue clínicamente significativa, ni se llegó a alcanzar niveles considerados como dañinos.

## 16.- CONCLUSIÓN

- El midazolam demostró mejor efecto ansiolítico que la dexmedetomidina a las dosis utilizadas en éste estudio.
- La premedicación en pacientes pediátricos debe ser considerada como parte de un protocolo dentro de la cirugía pediátrica tanto en éste como en toda institución hospitalaria que atienda pacientes pediátricos.
- Los resultados de éste estudio soportan el punto anterior, así como la seguridad del midazolam a las dosis utilizadas en éste ejercicio clínico.
- En la visita preanestésica, se presenta una oportunidad para el anestesiólogo de establecer una relación médico-paciente adecuada, ganando confianza por parte del paciente pediátrico así como de los familiares.
- Se puede establecer un parámetro del grado de estrés en el que se encuentre el paciente, y es ahí cuando reviste importancia el papel de la premedicación y la elección del fármaco adecuado, dando mayor tranquilidad a los padres.
- El proceso de maduración de los pacientes favorece que a mayor edad tengan un grado mayor de consciencia de su entorno ambiental.
- Los niños menores de 6 años se aferran a sus padres dentro de un ambiente hostil como el hospital, presentando un alto grado de ansiedad.

## 17.- BIBLIOGRAFÍA

- 1) A comparative study of oral premedication in children with ketamina and midazolam. *Indian J. Anaesth.* 2003; 47 (1): 45-47
- 2) A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; 92: 56-61.
- 3) A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg* 2002; 94: 37-43.
- 4) Dexmedetomidina oral como medicación preanestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. *An Med (Mex)* 2006; 51 (3): 113-119.
- 5) Dexmedetomidina versus midazolam como premedicación para cirugía endoscópica de senos paranasales. Valoración de la estabilidad hemodinámica. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004; 49 (4): 184-190
- 6) Dosis efectiva de midazolam para sedación consciente en estomatología pediátrica. *Revista ADM* 2004; LXI(4):130-136 M
- 7) Estudio comparativo de la premedicación con midazolam y ketamina por vía oral en pacientes pediátricos sometidos a tratamiento de cirugía maxilofacial. *Revista Odontológica Mexicana* 2005;9 (3): 131-136 MG.
- 8) Midazolam Premedication in Children: A Comparison of Two Oral Dosage Formulations on Sedation Score and Plasma Midazolam Levels. *Anesth Analg* 2003;96:392-5
- 9) Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurano anesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anesth* 1999 / 46: 8 / pp. 766-771
- 10) Midazolam Premedication in Children: A Comparison of Two Oral Dosage Formulations on Sedation Score and Plasma Midazolam Levels. *Anesth Analg* 2003;96:392-5
- 11) Oral Midazolam and Oral Butorphanol Premedication. *Indian Journal of Pediatrics, Volume 72—September, 2005*
- 12) Oral Midazolam Premedication in Preadolescents and Adolescents. *Anesth Analg* 2002;94:31-6
- 13) Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth* 1992 / 39: 6 / pp. 545-50
- 14) Premedication with Midazolam Delays Recovery After Ambulatory Sevoflurane Anesthesia in Children. *Anesth Analg* 1999;89:75-9
- 15) Premedication with Oral Midazolam for Voiding Cystourethrography in Children: Safety and Efficacy. *AJR* 1995;164:1229-1232
- 16) Reevaluation of Rectal Ketamine Premedication in Children. *Anesthesiology, V 93, No 5, Nov 2000*
- 17) Autonomic activity during dexmedetomidina or Fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *Journal of clinical anesthesia* (2007) 19, 20-36.

- 18) A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidina in children. *Anesthesiology* 2006; 105:1098-110
- 19) Dexmedetomidine: promising drug for pediatric sedation?. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 4
- 20) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in infants following open heart surgery. *Crit Care Med* 2005; 33. Pp 6.
- 21) Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2006; (18)
- 22) Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br. J Anaesth* 2005; 94: 821-824.
- 23) Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurano anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; (98): 60-63.
- 24) Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanilo in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; (101): 1066-1076.
- 25) Dexmedetomidine pharmacodynamics: part II: crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanilo in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; (101): 1077-1083.
- 26) Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; (85): 1136-1142.
- 27) The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; (93): 1205-1209.
- 28) Clinical use of alpha 2-adrenergic agonist. *Anesthesiology* 2000; (93): 1345-1349.
- 29) Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatric Anesthesia* 2005; (15): 932-938.