

Efecto sedativo de dexmedetomidina intranasal versus sublingual más remifentanil–propofol mediante bombas de infusión

Sedative effect of intranasal versus sublingual dexmedetomidine plus remifentanil-propofol by infusion pumps

Patricia Alegre Andrade¹, Nicole Tatiana López Sarmiento²

Resumen

Objetivos: evaluar el efecto de dexmedetomidina sublingual frente a dexmedetomidina vía nasal más remifentanilo –propofol con bomba de infusión en procedimientos ginecológicos. **Métodos:** ensayo clínico no controlado, doble ciego, prospectivo. 68 pacientes con criterios de inclusión divididos en 3 grupos, grupo A [dexmedetomidina sublingual a 0.75 ug/kg], grupo B [dexmedetomidina vía nasal a 0,9 ug/kg] y grupo C [control] más adición de remifentanil y propofol por bombas de infusión. Análisis estadístico de variables cualitativas con chi cuadrado, variables cuantitativas de distribución libre se usó Kruskal-Wallis y distribución normal Anova. Nivel de confianza del 95 % y margen de error del 9 %. **Resultados:** edad con un rango de 30 a 32 años, la dosis de inicio y sostén tanto del remifentanilo y propofol se disminuyó hasta la mitad comparada con el grupo control, a predominio en el grupo A. Con poca variabilidad en los parámetros hemodinámicos sin repercusión clínica. Efectos adversos más frecuentes como depresión respiratoria en el grupo control, no se observó analgesia con el uso de dexmedetomidina. Y con menor tiempo de estancia en salas de recuperación en pacientes que se administró dexmedetomidina vía nasal. **Conclusiones:** la administración sublingual es superior con la nasal debido al menor requerimiento de propofol, menos cambios en la presión sanguínea media, sin efectos adversos que se puedan manejar, con mayor facilidad en su administración. Aunque la administración nasal produce un despertar más rápido y mejor control de la frecuencia cardíaca.

Palabras clave: administración intranasal, administración sublingual, dexmedetomidina, legrado, legrado por aspiración, sedación profunda

Abstract

Objectives: to evaluate the effect of sublingual dexmedetomidine versus nasal dexmedetomidine plus remifentanil-propofol infusion pump in gynecological procedures. **Methods:** Uncontrolled, double-blind, prospective clinical trial. 68 patients with inclusion criteria were divided into 3 groups, group A [sublingual dexmedetomidine at 0.75 ug/kg], group B [nasal dexmedetomidine at 0.9 ug/kg] and group C [control] plus the addition of remifentanil and propofol by infusion pumps. Statistical analysis of qualitative variables with chi-square, quantitative variables with free distribution used Kruskal-Wallis and normal distribution Anova. Confidence level of 95% and margin of error of 9%. **Results:** age with a range of 30 to 32 years, the starting and maintenance dose of both remifentanil and propofol was halved compared to the control group, mainly in group A. With little variability in hemodynamic parameters without clinical repercussion. The most frequent adverse effects were respiratory depression in the control group, no analgesia was observed with the use of dexmedetomidine. And with a shorter stay in recovery rooms in patients who received nasal dexmedetomidine. **Conclusions:** sublingual administration is superior to nasal due to the lower requirement of propofol, less changes in mean blood pressure, with no adverse effects that can be managed, and with greater ease of administration. Although nasal administration produces a faster awakening and better control of heart rate.

Keywords: intranasal drug administration, sublingual drug administration, dexmedetomidine, curettage, vacuum curettage, deep sedation

Los procedimientos ginecológicos que se realizan con más frecuencia son los legrados uterinos instrumentales y aspirados manuales endouterinos. Usualmente son procedimientos cortos de recuperación rápida que requieren anestesia y la recuperación de esta debe ser pronta¹.


Entre las opciones anestésicas disponibles para realizar estos procedimientos con adecuada analgesia, de rápida instauración y recuperación, tenemos a la sedación como


primera opción, además del bloqueo paracervical, anestesia regional o anestesia general^{2,3}.

Nuestro fármaco de estudio, la dexmedetomidina, es un agonista altamente selectivo de los receptores α^2 -adrenérgicos, su mecanismo de acción se basa en la gran afinidad para activar y modular los receptores mencionados. Ha sido utilizado como sedante, analgésico, ansiolítico y simpaticolítico⁴.

Se absorbe bien a través de la mucosa oral y nasal, siendo así un fármaco con posibles beneficios en niños y en pacientes adultos que no colaboran adecuadamente. La administración extravascular nos permite disminuir el alto pico plasmático que se observa después de la administración endovenosa, disminuyendo así las reacciones adversas hemodinámicas⁵.

La dexmedetomidina induce sus efectos dependiendo

¹Médico Anestesiólogo – Hospital Obrero N° 2 Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.  <https://orcid.org/0000-0002-0810-618X>.

²Médico residente tercer año de Anestesiología – Hospital Obrero N° 2 Caja Nacional de Salud.  <https://orcid.org/0000-0002-0542-1053>

*Correspondencia a: Patricia Alegre Andrade
Correo electrónico: wonderful122.paa@gmail.com

Recibido el 11 de enero de 2022 . Aceptado el 06 de agosto de 2022

de la dosis a ser administrada, desde una sedación leve a profunda, de manera reversible⁶. La biodisponibilidad por vía nasal es del 65 % y por vía bucal del 82 %⁷. Sin embargo, la biodisponibilidad nasal por uso de atomizador fue de 48,2 % y usando en goteo fue de 51,2 %⁸.

La adición de un opioide como remifentanilo provee una acción ansiolítica y analgésica de corta acción, con un amplio estudio en analgesia obstétrica⁹.

El objetivo de esta investigación es evaluar el efecto de la dexmedetomidina sublingual frente a dexmedetomidina por vía nasal más remifentanilo/propofol por medio de un sistema controlado para apreciar sus efectos en procedimientos ginecológicos.

Material y métodos

Ensayo clínico no controlado, prospectivo y a doble ciego, realizado en el Hospital Obrero N° 2 “Caja Nacional de Salud”, dentro de los periodos de noviembre 2019 a marzo 2020 y octubre 2020 a enero 2021 con pausas por la pandemia COVID-19. Con previa aprobación del protocolo por el servicio de Obstetricia.

La población total fue de 156 personas, con una muestra de 68 que fue repartida en tres grupos de estudio.

Los criterios de inclusión fueron: edad que se extiende de los 18 a 35 años, ayuno preoperatorio, equilibrio hemodinámico, ASA I/II y participación en el estudio. Dentro los criterios de exclusión tenemos: edad <18 y >35 años, no cumplir con ayuno preoperatorio, desequilibrio hemodinámico, alteraciones cardíacas, alteraciones mentales y rechazo al estudio.

Se conformo tres grupos previa valoración preanestésica y obtención del consentimiento:

- Grupo A: compuesto por 22 pacientes que se suministró dexmedetomidina sublingual a 0,75 ug/kg.
- Grupo B: compuesto por 24 pacientes a los cuales se aplicó dexmedetomidina por ambas fosas nasales a 0,9 ug/kg.
- Grupo C: control de 22 pacientes.

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los 3 grupos por una persona que no participa en la administración de los medicamentos tampoco en el estudio.

La aplicación del medicamento se realizó 45 minutos previo al procedimiento, para la administración sublingual se congelo la preparación calculada según su peso.

Una vez en sala de legrados se procede a controlar las constantes vitales, grado de sedación y la funcionalidad de la canalización venosa.

Paciente en posición ginecológica, de inicio se administra medicamentos complementarios como remifentanilo a dosis de 1 a 2 ng/ml y propofol a dosis de 1 a 2 mcg/ml sistema de TCI (Target Controlled Infusion) por 3 minutos. En cuanto al periodo de sostén, se procedió a asistencia respiratoria con mascarera facial si hubiera periodos de apnea.

Las constantes vitales se registraron cada 3 minutos. Para la analgesia se suministró 60 mg de quetorolaco IV.

Terminología:

En caso de hipotensión es descenso de la tensión sanguínea por debajo del 15 %. Bradicardia disminución de la frecuencia cardíaca normal. En caso de apnea, es la pausa respiratoria por lo menos de 10 segundos y la desaturación se definió como un descenso del 4 % o más.

En unidad de cuidados posanestésicos, se controla el dolor posquirúrgico, grado de sedación y constantes vitales.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS), en su versión 25. Los datos cualitativos se demostró su frecuencia y se manejó chi cuadrado mientras que las variables cuantitativas se aplicó las medidas de tendencia central y para demostrar diferencia se utilizó ANOVA si eran de distribución normal y Kruskal-Wallis para distribución libre. El grado de confiabilidad fueron consideradas significativas ($p < 0,05$) o extremadamente significativa ($p < 0,01$) con intervalo de confianza del 95 % y margen de error del 9 %.

Aspectos éticos

En cuanto a los aspectos legales se basaron en la Declaración de Helsinki para la toma libre de decisiones.

Resultados

En los periodos descritos previamente se desarrolló el trabajo de investigación, fueron seleccionados 68 pacientes, a los que se dividió en tres grupos de estudio.

La edad fue de 31 ± 5 años en el grupo A, 32 ± 6 años en el grupo B y 30 ± 7 años en el grupo C con distribución normal, sin diferencia estadística $p > 0,731$.

Mientras que el IMC (kg/cm^2) del grupo A fue de 25, en el grupo B fue de 28 y en el grupo C fue de 27. Con distribución

Tabla 1. Demostración de recolección de datos

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		valor p
	Media	Desv. Desviación	Media	Desv. Desviación	Media	Desv. Desviación	
EDAD	31,91	5,797	32,33	6,418	30,86	6,978	0,731*
PESO	61 (51-69)		65 (59-69)		62 (55-75)		0,266**
TALLA	154,27	4,322	154,33	4,469	153,50	5,106	0,799*
IMC	25 (22-28)		28 (25-29)		27 (23-30)		0,190**

Fuente: elaboración propia. *Anova; ** Mediana, P 25 Y 75, Kruskal-Wallis.

Tabla 2. Infusión de medicamentos

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	VALOR P	VALOR P ajustado entre GRUPO A y B
Dosis de inicio remifentanilo	2 (2-2)	2 (2-2)	4 (4-4,25)	0,000	0,836
Dosis sosten remifentanilo	2 (2-2)	2 (2-2)	4 (3,75-4,25)	0,000	0,965
Dosis de inicio propofol	2 (1-2)	2 (2-2)	4 (3-4)	0,000	0,148
Dosis sosten propofol	2 (1-2)	2 (2-2)	4 (3-4)	0,000	0,351

** Mediana, P 25 Y 75, Kruskal-Wallis. Elaboración propia.

libre y un valor $p > 0,190$ (Tabla 1).

La clasificación de estado físico, ASA I de 21, 16 y 17 pacientes en el grupo A, B y C de manera respectiva, sin significancia entre los grupos.

Antes de referirse a las dosis de los medicamentos utilizados, nos basamos en nomogramas, cabe mencionar que la concentración plasmática de propofol es de 1,5-2 mcg/ml para sedacin.

Las dosis de inicio y sostén del remifentanilo que se utilizó fueron elevadas en el grupo C, en tanto que en el grupo A y B fueron similares pero significativas comparado con el grupo C (valor $p < ,000$). son de distribución libre y la comparación entre grupos no son significativos entre el grupo A y B (Tabla 2).

Para la dosis de inicio y sostén del propofol fue bastante menor en el grupo A (valor $P < ,000$) comparado con el grupo B y casi a la mitad de la dosis del grupo C que se utilizó (Figura 1).

Los parámetros cardiovasculares, para la frecuencia cardiaca en salas de legrados se controló cada 3 minutos hasta conclusión de la misma esta. Respecto a la FC, se puede evidenciar que existe un descenso mayor en el grupo A que en el grupo C pese a las dosis mayores que se utilizó en este grupo, además podemos mencionar que la adición de dexmedetomidina de manera intranasal provoca menos descenso comparada con la administración sublingual, pero en ningún paciente se reportó bradicardia. Se encontró diferencia significativa a los 3 minutos del inicio (valor

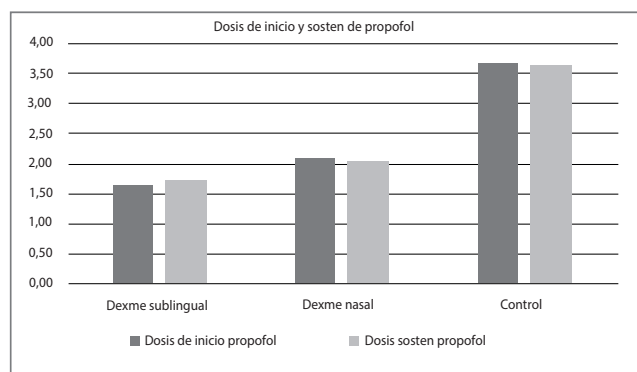


Figura 1. Propofol: agente inductor utilizado en la sedacion. elaboración propia

$P < 0,024$), realizando la comparación múltiple post hoc y se encontró un valor p ajustado de 0,012 (Figura 2).

A propósito de la presión sanguínea media, desde los 3 minutos hasta 12 minutos son datos de distribución normal por lo que se empleó Anova. La comparación de media fue significativo a los 3 y 6 min (valor p de 0,022 y 0,014 respectivamente). Esto quiere decir que existe mayor descenso de la presión arterial media al utilizar dexmedetomidina intranasal dentro de los 3 minutos, pero a los 6 minutos de control se observa que el grupo C es altamente estable. Ver Figura 3.

Por otro lado, la saturación de oxígeno fueron datos no paramétricos y sin significancia estadista. Por lo tanto, no existe influencia de los medicamentos en este aspecto.

Su estancia en salas de recuperación fue rápido y estadísticamente significativa con un valor p 0,017. El análisis Post Hoc entre grupos específicos como el grupo B y C fue de 0,001. Con menor tiempo de permanencia para el grupo B (10 minutos) donde es estadísticamente significativo.

En cuanto al grado de analgesia postoperatoria no se encontró diferencias significativas (valor p 0,550). Por lo cual, no existe analgesia en grupos que se administró dexmedetomidina. Todas las pacientes recibieron analgesia endovenosa.

Para evaluación de la sedación se utilizó la escala de Ramsay, donde se encontró pacientes colaboradoras, despiertas y tranquilas al momento de su traslado para la sala de recuperación en el grupo A. por el contrario, en el grupo

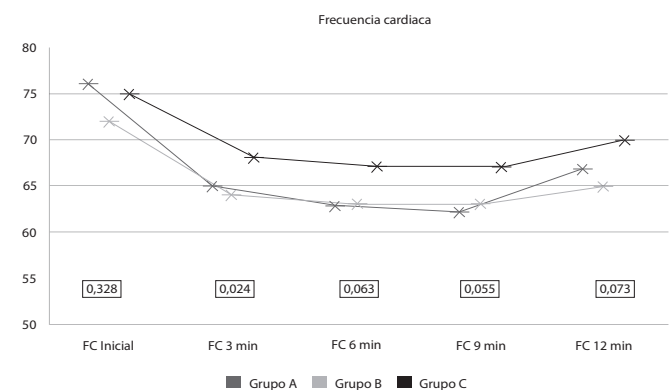


Figura 2. Evaluación de la frecuencia cardiaca en los 3 grupos de estudio. *anova a los 3 min fue de 0,024; post hoc 0,012. Elaboración propia

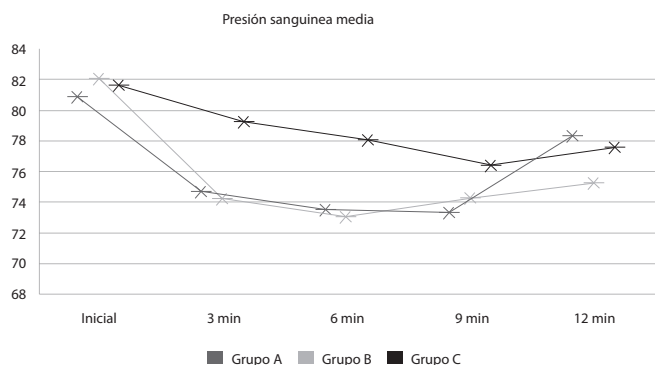


Figura 3. Evaluación de la presión sanguínea media. * anova: a los 3 minutos de 0,022, a los 6 minutos 0,014. ** post hoc dentro de los 6 minutos de 0,048 (grupo a y c) y 0,024 (grupo b y c). elaboración propia

C se encontró 7 pacientes más dormidas, pero con respuesta a órdenes del médico (Tabla 3).

Adicionalmente los efectos adversos más frecuentes se obtuvieron en el grupo C: 10 pacientes con depresión respiratoria misma fue controlada con asistencia ventilatoria. Con un Chi cuadrado de 0,008 (Figura 4).

Discusión

El uso de dexmedetomidina tiene múltiples beneficios en sus diversas rutas de administración, se utilizó en sedación para procedimientos ginecológicos. Actualmente existen múltiples reportes, revisiones sistémicas sobre su uso fuera de quirófano por su seguridad, efecto ansiolítico y que no produce una depresión respiratoria.

Es importante recalcar el uso frecuente de fármacos como el remifentanilo y propofol en bombas de infusión debido a la seguridad, la concentración y titulación de los fármacos con mayor precisión y con pocos efectos adversos para la sedación en procedimientos ginecológicos.

En tanto a la Clasificación del estado físico ASA, se realiza solo en pacientes como ASA I y ASA II, del mismo modo utilizo Tekeli y col¹⁰ que cubre pacientes con ASA I y ASA II.

Ahora bien, en el presente estudio se evidencia que el grupo A y B se requirió casi a la mitad de la dosis de propofol comparado con el grupo C. Para Jang y col¹¹ la administración de dexmedetomidina reduce la necesidad del propofol, al mismo tiempo Weerink y col¹² revelan debido al aumento del efecto sinérgico del remifentanilo cuando se adiciona propofol, donde el remifentanilo disminuye la

Tabla 3. Evaluación de la sedación mediante la escala Ramsay.

	Ramsay II	Ramsay III
Grupo A	20	2
Grupo B	24	0
Grupo C	15	7

Chi cuadrado de Pearson: 0,005.
Fuente: elaboración propia

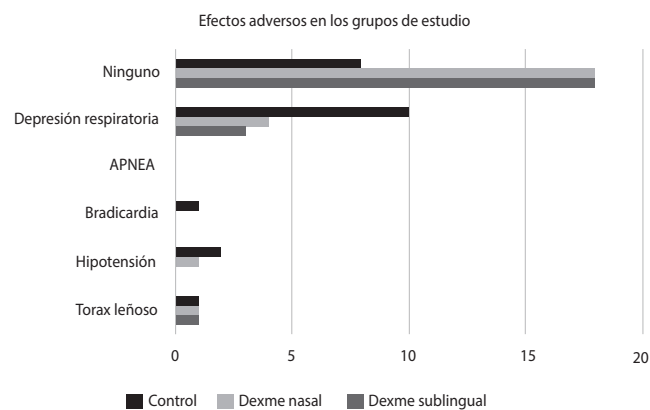


Figura 4. Demostración de la frecuencia de efectos adversos en los grupos de estudio. Chi cuadrado 0,008. Fuente: elaboración propia

concentración del propofol a requerir. Por otra parte, Tekeli y col¹⁰ exponen la superior en la sedación con la combinación de dexmedetomidina y propofol. A criterio nuestro al administrar por vía sublingual, el requerimiento de propofol fue menor y estadísticamente significativo.

En relación con las dosis de inicio y sostén de remifentanilo del grupo C fueron elevadas del mismo modo aluden Potocnik y col¹³, mayor consumo de remifentanilo sin adición de dexmedetomidina en su estudio.

En la misma situación que describe Potocnik y col¹³, no se encontró bradicardia por uso de dexmedetomidina intranasal y por tal razón no fue necesario el uso de atropina. Solo se tuvo un paciente en el grupo control que requirió atropina.

Tomando en cuenta el desarrollo de hipotensión, se encontró con mayor incidencia para el grupo B, según Ebert y col¹⁴ se puede evitar la hipotensión evitando la administración en bolo e infusión rápida debido a que los niveles plasmáticos máximos son elevados y siendo responsables de los cambios hemodinámicos. Por su parte, Iirola y col¹⁵ enfatizan que la administración por vía nasal evita estos niveles plasmáticos altos. Se puede enfatizar el uso por vía nasal permite mayor absorción y produce un descenso de la presión sanguínea ya que se evita el efecto de primer paso.

Es importante recordar que la dexmedetomidina tiene un efecto hemodinámico bifásico, aumento de la presión arterial y luego un descenso debido a una vasodilatación que se provoca¹⁶.

A propósito de la saturación arterial de oxígeno, Barends y col⁶ describe sin alteración de la misma, similar situación se consiguió en el estudio. también Frederico C.¹⁷ revela que no existe depresión respiratoria por uso de un alfa agonista.

En referencia a analgesia, Frolich y Zhang¹⁸ revelan que la dexmedetomidina produce una analgesia intrínseca y no requiere analgesia adicional contrario a lo que se reportó en el estudio. Para Angst y col¹⁹ dan a conocer que carece de una eficacia analgésica de manera significativa.

Las pacientes con dexmedetomidina e infusión de remifentanilo más propofol permiten un despertar rápido con menor tiempo de estadía cuando se utiliza por vía sublingual

seguida de la vía nasal, de la misma manera Jakob y col²⁰ expresa que despiertan fácilmente y con poca depresión respiratoria. También Kim y col.²¹ expresa alta seguridad y eficacia de la administración por vía nasal. Por su parte, Nguyen y col²² mencionan un alto nivel de comodidad y fácil despertar que permite una incorporación inmediata de un estado de sueño a estado de vigilia.

La administración vía nasal y sublingual son seguras, sobre todo previo a realizar un procedimiento, Cao y col²³ manifiestan la seguridad de la administración fuera de quirófano es buena. Barends y col⁶ la administración nasal es menos invasiva en personas adultas, sin necesidad de un acceso venoso. Para evitar la producción de una irritación nasal, Nguyen y col²² enfatizan el uso mediante un nebulizador.

Del mismo modo que declaran Nguyen y col²² donde no existe efectos adversos como hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria e hipoxia posterior a la administración

de dexmedetomidina y con incidencia muy baja de prurito, náuseas y vómitos, similar forma se encontró en el estudio. En el grupo C (sin uso dexmedetomidina) se encontró depresión respiratoria. Por su parte, Demeri y col²⁴ ratifican la ausencia de efectos secundarios posterior a la administración nasal.

Las limitaciones, no contar con Índice Biespectral ya que nos permiten mejor titulación de los medicamentos a administrar y lograr una adecuada sedación, evitando sobredosis medicamentosa.

La administración sublingual es superior con la nasal debido al menor requerimiento de propofol, menos cambios en la presión sanguínea media, sin efectos adverso que se puedan manejar, con mayor facilidad en su administración. Aunque la administración nasal produce un despertar más rápido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Tas A, Mistanoglu V, Darcin S, Kececioğlu M. Tramadol versus fentanyl during propofol-based deep sedation for uterine dilatation and curettage: A prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013; 40(3), 749–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jog.12259>. [Citado el 25 de marzo de 2021]
- Soriano-Sánchez Á, Romero Salinas G, Viveros Alcaraz M, Shea McQuade M, García Cavazos R, Gutiérrez Cárdenas ME. Anestesia intracervical para la realización del legrado uterino instrumental. *Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*. 2013; 40(5), 213–6. Disponible en: doi:10.1016/j.gine.2012.10.004. [Citado el 23 de marzo de 2021]
- Calvache JA, Delgado MF, Giraldo A, Salamanca N. Anaesthesia for evacuation of incomplete miscarriage; Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 9. Art. No.: CD008681. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008681.pub2>. [Citado el 23 de marzo de 2021]
- Kychenthal C, Lopez C, Elgueta F. dexmedetomidina en dolor visceral. *Rev Chil Anest*. 2021; 50(2), 349–54. Disponible en: <https://doi.org/10.25237/revchilanstv50n02-09>. [Citado el 6 de abril de 2022]
- Hernando Vela B. Sedación consciente para procedimientos de Cirugía Oral y Maxilofacial en régimen Ambulatorio: optimización de la dosis de Dexmedetomidina (Dexdor). Junio 2019. Disponible en: https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/58353/1/Tesis_Hernando19.pdf
- Barends CRM, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS ONE*. 2017; 12(1): e0169525. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169525>. [Citado el 24 de marzo de 2022]
- Kılınc L, Hancı A, Türk HŞ. Comparison of Sublingual and Nasal Applications of Dexmedetomidine Premedication in Pediatric Patients. *Istanbul Medical Journal*. 2019; 20(5). Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/28f904b655783500ef7e3658f219eb6e/1?pq-origsite=gscholar&cbl=4553408>. [Citado el 25 de marzo de 2022]
- Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, Sheng Y, Standing JF, Kwok PCL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):960–68. Disponible en: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)54184-7/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)54184-7/fulltext). [Citado el 22 de marzo de 2022]
- Ohashi Y, Baghirzada L, Sumikura H, Balki M. Remifentanyl for labor analgesia: a comprehensive review. *J Anesth*. 2016; 30:1020–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2233>. [Citado el 22 de marzo de 2022]
- Tekeli AE, Oğuz AK, Tunçdemir YE, Almali N. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;(49):4:99:e23317. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000023317. [Citado el 24 de marzo de 2022]
- Jang YE, Kim YC, Yoon HK, Jeon YT, Hwang JW, Kim E, et al. A randomized controlled trial of the effect of preoperative dexmedetomidine on the half maximal effective concentration of propofol for successful i-gel insertion without muscle relaxants. *J Anesth*. 2015; 29:338–45. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00540-014-1949-9>. [Citado el 22 de marzo de 2022]
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511603/> doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. [Citado el 24 de marzo de 2022]
- Potočnik I, Andjelković-Juvan L, Hostnik A, Markovič-Božič J. Remifentanyl target-controlled infusion with intranasal dexmedetomidine for vitreoretinal procedures: a randomized controlled trial. *Croat Med J*. 2021 Jun 30;62(3):233–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212560/>
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93: 382–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10910487/>. [Citado el 22 de marzo de 2022]
- Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67: 825–31. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-011-1002-y>. [Citado el 7 de abril de 2022]
- Kim KM, Seo KH, Lee JM, Park EY, Park J. Target-controlled infusion of dexmedetomidine effect-site concentration for sedation in patients undergoing spinal anaesthesia. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):347–53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13085>. [Citado el 7 de abril de 2022]
- Frederico C. Escenarios clínicos con el uso de alfa 2-agonistas (dexmedetomidina). *Rev Mex Anestes*. 2013;36(1):10–2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas131e.pdf>. [Citado el 9 de abril de 2022]
- Frolich MA, Zhang K, Ness TJ. Effect of sedation on pain perception. *Anesthesiology*. 2013; 118: 611–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744342/>. [Citado el 6 de abril de 2022]

19. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*. 2004; 101:744–52. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/0000542-200409000-00024>. [Citado el 22 de marzo de 2022]
20. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012; 307: 1151–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22436955/>. [Citado el 6 de marzo de 2022]
21. Kim HJ, Shin WJ, Park S, Ahn HS, Oh JH. The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2017;38:33-9. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28372674>. [Citado el 3 de marzo de 2022]
22. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clinics*. 2017;35(2):233-45. Disponible en: [https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275\(17\)30014-9](https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275(17)30014-9). [Citado el 5 de abril de 2022]
23. Cao Q, Lin Y, Xie Z, Shen W, Chen Y, Gan X, et al. Comparison of sedation by intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for pediatric ophthalmic examination. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(6):629-36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pan.13148>. [Citado el 4 de abril de 2022]
24. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to α_2 -adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019;123(6):795-807. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623842/>. [Citado el 23 de marzo de 2022]