



ARTÍCULO CIENTÍFICO

La dexmedetomidina rectal en ratones: evaluación de los efectos sedativos y sobre la mucosa

Volkan Hanci^{a,*}, Kanat Gülle^b, Kemal Karakaya^c, Serhan Yurtlu^a,
Meryem Akpolat^b, Mehmet Fatih Yüce^d, Fatma Zehra Yüce^b e Işıl Özkoçak Turan^d

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turquía

^b Departamento de Histología y Embriología, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

^c Departamento de Cirugía General, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

^d Departamento de Anestesiología y Reanimación, Zonguldak Bulent Ecevit University, School of Medicine, Zonguldak, Turquía

Recibido el 1 de julio de 2013; aceptado el 9 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Dexmedetomidina;
Recto;
Ratón;
Anestesia;
Mucosa

Resumen

Justificación y objetivos: En este estudio investigamos los efectos anestésicos y sobre la mucosa de la aplicación rectal de la dexmedetomidina en los ratones.

Métodos: Ratones machos albinos Wistar, con un peso de 250-300 g, fueron divididos en 4 grupos: el grupo S (n=8) fue un grupo simulado que sirvió de base para los valores basales normales; el grupo C(n=8) consistió en ratones que recibieron aplicación rectal solamente de suero fisiológico; el grupo IPDex (n=8) estaba formado por ratones que recibieron aplicación intraperitoneal de dexmedetomidina (100 µg/kg⁻¹); y el grupo RecDex (n=8) consistió en ratones que recibieron la aplicación rectal de dexmedetomidina (100 µg/kg⁻¹). Para la administración de los fármacos por vía rectal usamos cánulas intravenosas de calibre 22 sin estiletes. La administración consistió en avanzar la cánula 1 cm en el recto y el volumen de administración rectal fue de 1 mL para todos los ratones. Los tiempos (min) de latencia y de anestesia fueron registrados. Dos horas después de la administración por vía rectal, fueron administrados 75 mg/kg⁻¹ de ketamina a todos los grupos para la anestesia intraperitoneal, seguido de la retirada de los rectos de los ratones a una distancia 3 cm distal por medio de un procedimiento quirúrgico abdominoperineal. Los rectos fueron histopatológicamente examinados y clasificados.

Resultados: La anestesia fue realizada en todos los ratones del grupo RecDex después de la administración de dexmedetomidina. El inicio de la anestesia en el grupo RecDex fue significativamente más tarde y con una duración más corta que en el grupo IPDex (p < 0,05). En el grupo RecDex, la administración de dexmedetomidina indujo pérdidas leves a moderadas de la arquitectura de la mucosa del colon y del recto 2 h después de la inoculación rectal.

Conclusión: Aunque la administración de 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina por vía rectal en ratones logra una duración significativamente más prolongada de la anestesia en comparación con la administración rectal de suero fisiológico, nuestras evaluaciones histopatológicas

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vhanci@gmail.com, volkanhanci@yahoo.com (V. Hanci).

KEYWORDS

Dexmedetomidine;
Rectum;
Rat;
Anesthesia;
Mucosa

demonstraron que la administración rectal de $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina ocasionó daños leves a moderados en la estructura de la mucosa rectal.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects**Abstract**

Background and objectives: In this study, we investigated the anesthetic and mucosal effects of the rectal application of dexmedetomidine to rats.

Methods: Male Wistar albino rats weighing 250–300 g were divided into four groups: group S ($n=8$) was a sham group that served as a baseline for the normal basal values; Group C ($n=8$) consisted of rats that received the rectal application of saline alone; group IPDex ($n=8$) included rats that received the intraperitoneal application of dexmedetomidine ($100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$); and group RecDex ($n=8$) included rats that received the rectal application of dexmedetomidine ($100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$). For the rectal drug administration, we used 22 G intravenous cannulas with the stylets removed. We administered the drugs by advancing the cannula 1 cm into the rectum, and the rectal administration volume was 1 mL for all the rats. The latency and anesthesia time (min) were measured. Two hours after rectal administration, $75 \text{mg}/\text{kg}^{-1}$ ketamine was administered for intraperitoneal anesthesia in all the groups, followed by the removal of the rats' rectums to a distal distance of 3 cm via an abdominoperineal surgical procedure. We histopathologically examined and scored the rectums.

Results: Anesthesia was achieved in all the rats in the group RecDex following the administration of dexmedetomidine. The onset of anesthesia in the group RecDex was significantly later and of a shorter duration than in the group IPDex ($P < .05$). In the Group RecDex, the administration of dexmedetomidine induced mild–moderate losses of mucosal architecture in the colon and rectum, 2 h after rectal inoculation.

Conclusion: Although $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidine administered rectally to rats achieved a significantly longer duration of anesthesia compared with the rectal administration of saline, our histopathological evaluations showed that the rectal administration of $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidine led to mild–moderate damage to the mucosal structure of the rectum.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

La premedicación es la administración preoperatoria de medicamentos sedativos por vía nasal, oral, rectal, intramuscular o intravenosa para reducir el miedo del paciente a la cirugía, obtener la sedación, disminuir la ansiedad y la cantidad necesaria de anestésicos^{1–6}. Además de las benzodiazepinas, como el midazolam, a menudo usadas con ese objetivo, el uso de alfa-2 agonistas, como la clonidina y la dexmedetomidina, se está popularizando cada vez más^{3–8}. Para los pacientes pediátricos es esencial que la premedicación se administre de forma no invasiva; o sea, por vía transmucosa, nasal u oral^{3–5,7,8}. La administración por vía rectal también se prefiere especialmente para la premedicación de niños pequeños^{2,3,9–11}. Estudios previos demostraron que, de manera similar al midazolam y a la ketamina, la clonidina puede ser administrada por vía rectal para la premedicación^{2,9–14}.

La dexmedetomidina es un agonista alfaadrenérgico con altos niveles de especificidad y selectividad para los receptores alfa-2. Puede ser usada para la sedación, analgesia y anestesia en escenarios de cuidados intensivos, como también para las aplicaciones de anestesia local y regional^{8,15–17}. Las investigaciones han mostrado también que ese fármaco puede ser administrado como premedicación por vía oral, nasal, transmucosa o intramuscular^{4,8,18–24}. Sin embargo, no

existen estudios publicados sobre la aplicación rectal de la dexmedetomidina como premedicación.

Nuestra hipótesis fue que la administración de la dexmedetomidina a ratones por vía rectal produciría un efecto sedativo sin dañar la mucosa rectal.

Para testar esa hipótesis, comparamos los efectos anestésicos de dosis iguales de dexmedetomidina administradas a ratones por vía rectal o intraperitoneal. Además, comparamos también los efectos histopatológicos de la administración por vía rectal de la dexmedetomidina sobre la mucosa rectal.

Materiales y métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Animales de la Facultad de Medicina de la Universidad Bulent Ecevit (anteriormente Universidad Zonguldak Karaelmas). Todos los animales fueron tratados con humanidad y de acuerdo con las recomendaciones del comité de cuidados con animales de la universidad y con los principios de tratamiento de animales de laboratorio (n.º de publicación del NIH, 85-23, analizado nuevamente en 1985). Los ratones fueron alojados en un recinto con temperatura ambiente controlada ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) en un ciclo de 12/12 h (luz/oscuridad) y alimentados con pienso estándar y agua hasta 12 h antes del protocolo experimental.

Treinta y dos ratones albinos Wistar machos, con peso entre 250 y 300 g fueron divididos aleatoriamente en 4 grupos de 8 ratones cada uno. El grupo S (n=8) fue un grupo simulado que sirvió de base para los valores basales normales; el grupo C (n=8) consistió en ratones que recibieron aplicación rectal solamente de suero fisiológico; el grupo IPDex (n=8) estuvo formado por ratones que recibieron la aplicación intraperitoneal de dexmedetomidina; y el grupo RecDex (n=8) consistió en ratones que recibieron la aplicación rectal de dexmedetomidina.

Los ratones fueron pesados antes del experimento. Para la administración de los fármacos por vía rectal, usamos cánulas intravenosas de calibre 22, sin estiletes. La administración consistió en hacer avanzar la cánula 1 cm por el recto, y el volumen de administración rectal fue de 1 mL para todos los ratones²⁵.

Identificamos el inicio y la duración de la anestesia en todos los grupos, observando el reflejo de recuperación²⁶. Medimos la latencia de la anestesia (tiempo necesario para la pérdida del reflejo de recuperación) y el tiempo de anestesia (duración de la pérdida del reflejo de recuperación) en minutos²⁶. Dos horas después de la administración por vía rectal del medicamento en estudio, 75 mg/kg⁻¹ de ketamina fueron utilizados en todos los grupos para anestesia intraperitoneal, seguido de la retirada de los rectos de los ratones a una distancia 3 cm distal por medio de un procedimiento quirúrgico abdominoperineal²⁵. Los rectos fueron histopatológicamente examinados y clasificados²⁷.

Estudio preliminar

Antes del experimento, evaluamos la eficacia de diferentes dosis de dexmedetomidina administrada por vía rectal en estudios previos^{16,17,28}. Se administró 1 µg/kg⁻¹, 10 µg/kg⁻¹, 50 µg/kg⁻¹ y 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina rectal a 2 ratones de cada grupo²⁵. En el estudio preliminar no logramos anestesia con la administración rectal de 1 o 10 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina; sin embargo sí que obtuvimos anestesia en uno de los ratones que recibieron 50 µg/kg⁻¹ y en ambos ratones que recibieron 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina rectal. Por tanto, la dosis de 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina fue elegida para ser administrada por vía rectal e intraperitoneal.

Grupos

Los ratones del grupo simulado (n=8) no recibieron administración de ninguna sustancia por vía rectal. Esos ratones fueron usados como control para el examen histopatológico del recto. Recibieron 75 mg/kg⁻¹ de ketamina por vía intraperitoneal, seguido de la retirada de los rectos a una distancia 3 cm distal, por medio de una cirugía abdominoperineal²⁵. Los rectos fueron histopatológicamente examinados y clasificados²⁷.

Los ratones del grupo control (n=8) recibieron 1 mL de suero fisiológico a través de la inserción de 1 cm de una cánula intravenosa de calibre 22, sin estilete, en el recto. Después de la administración de suero fisiológico, medimos la duración de la anestesia en los ratones²⁶. Los rectos fueron extraídos a una distancia 3 cm distal por cirugía abdominoperineal²⁶. Los rectos fueron histopatológicamente examinados y clasificados²⁷.

Administramos 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina intraperitoneal a los ratones del grupo IPDex (n=8). Establecimos la dosis adecuada de dexmedetomidina con la ayuda del estudio preliminar y de investigaciones previas^{16,17,28}. Después de la administración de dexmedetomidina, calculamos la duración de la anestesia en los ratones²⁶.

En el grupo RecDex (n=8), se añadió suero fisiológico a 100 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina para un volumen total de 1 mL, administrado por vía rectal con cánula intravenosa de calibre 22 sin estilete a 1 cm en el recto. Después de la administración de la dexmedetomidina, calculamos la duración de la anestesia en los ratones²⁶. Los rectos fueron retirados a una distancia 3 cm distal vía cirugía abdominoperineal²⁵. Los rectos fueron histopatológicamente examinados y clasificados²⁷.

Evaluación histológica de la lesión de la mucosa del colon

Para la observación en microscopia de luz, las muestras de colon distal fueron humedecidas con parafina después de ser puestas en una solución de formol al 10%. Se obtuvieron cortes de 5 micrómetros (5 µm) y se colorearon con hematoxilina-eosina y tricómico de Masson, usando métodos convencionales. Un histólogo clasificó las alteraciones patológicas del colon de modo enmascarado, usando la escala de lesión histológica desarrollada por Leung et al.²⁷. En resumen, la lesión de la mucosa se clasificó de 0 a 4, de acuerdo con los siguientes criterios: grado 0, mucosa normal; grado 1, lesión solo superficial del epitelio; grado 2, lesión del epitelio de la mitad superior de la glándula; grado 3, lesión de la mayor parte del epitelio glandular que no se extiende hasta la base de la glándula; y grado 4, destrucción del epitelio de toda la glándula.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 16.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Para las puntuaciones y las variables con distribución no normal, los grupos fueron comparados con el test-U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Los resultados fueron expresados como medianas (percentiles 25-75). Un valor de p < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se registraron los resultados relacionados con la duración de la anestesia y con las evaluaciones histopatológicas de los rectos.

Duración de la anestesia

La anestesia se obtuvo en todos los ratones de los grupos IPDex y RecDex después de la administración de dexmedetomidina (p < 0,001). En ambos grupos, la duración de la anestesia fue significativamente mayor que en los grupos control y simulado (p < 0,001). En el grupo IPDex, el inicio de la anestesia fue significativamente más rápido que en el grupo RecDex (p < 0,001). Por otro lado, la duración de la

Tabla 1 Latencia de los valores de la anestesia y tiempo de anestesia de acuerdo con los grupos (mediana [percentiles 25-75°])

	Grupo S (n = 8)	Grupo C (n = 8)	Grupo RecDex (n = 8)	Grupo IPDex (n = 8)	p
Tiempo de latencia de la anestesia (min)	0 (0-0)	0 (0-0)	13,50 (11,25–15,75) ^{a,b,c}	8,5 (5–9,75) ^{a,b}	0,001
Tiempo de anestesia (min)	0 (0-0)	0 (0-0)	62,50 (47,00–79,00) ^{a,b,c}	111,5 (96–115,0) ^{a,b}	0,001

min, minutos.

^a p < 0,001 comparado con el grupo S; test-U de Mann-Whitney.

^b p < 0,001 comparado con el grupo C; test-U de Mann-Whitney.

^c p < 0,001 comparado con el grupo IPDex; test-U de Mann-Whitney.

anestesia en el grupo IPDex fue significativamente más larga que en el grupo RecDex (p < 0,001) (tabla 1).

Hallazgos histopatológicos

Las características histológicas de las paredes del colon y del recto de los grupos simulado y control fueron determinadas como normales (fig. 1A-D). En el grupo RecDex, el fármaco indujo pérdidas entre leves a moderadas de la arquitectura de la mucosa del colon y del recto 2 h después de la inoculación rectal (fig. 1E-F). Los exámenes histológicos mostraron la presencia de lesión de la mucosa con pérdida de células epiteliales glandulares y superficiales. Como muestra la tabla 1, la clasificación microscópica (2 [2-2]) del colon de los ratones del grupo RecDex fue significativamente mayor que la de los segmentos del recto y el colon de los ratones de los grupos simulado y control (p < 0,001) (tabla 2).

Discusión

En este estudio, la administración de dexmedetomidina por vía rectal mostró tener una actividad anestésica, pero también se comprobó que dañó significativamente la mucosa rectal de los ratones, en comparación con los grupos control y simulado.

Los agonistas alfa-2 son un grupo de fármacos normalmente usados en anestesia para efectos de sedación, analgesia y anestesia^{11-14,18-24}. La clonidina es un miembro de ese grupo, y también puede ser usada como premedicación¹¹⁻¹⁴. La aplicación de la premedicación por vía rectal es particularmente preferida en los niños pequeños por su fácil administración^{2,3,9-11}.

Estudios previos han relatado que la clonidina puede ser usada de forma eficaz por vía rectal¹¹⁻¹⁴. Al comparar la eficacia de la clonidina y del midazolam administrados

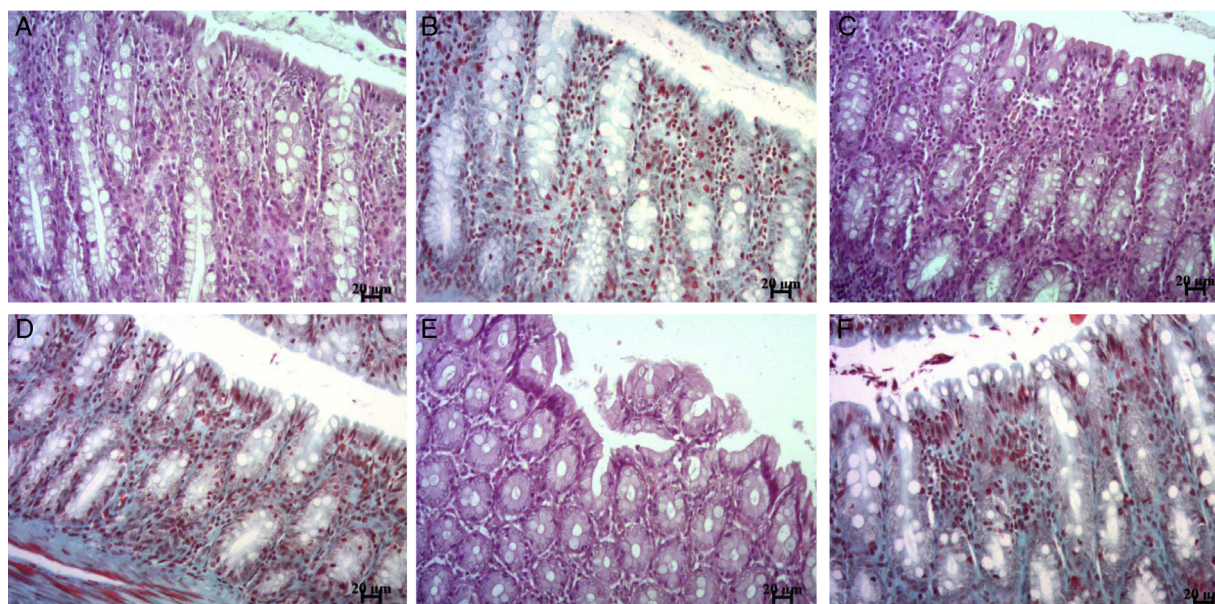


Figura 1 Micrografías representativas de las secciones del colon de ratones coloreadas con hematoxilina-eosina (A, C, E) o del tricrómico de Masson (B, D, F). Mucosa del colon normal de ratones del grupo S y del grupo C (A-D). Ratones tratados con dexmedetomidina rectal mostrando pérdida leve a moderada de células epiteliales glandulares y superficiales (E, F). Escala lineal = 20 µm.

Tabla 2 Puntuaciones de evaluación histopatológica de acuerdo con los grupos, mediana (percentiles 25-75)

	Grupo S (n = 8)	Grupo C (n = 8)	Grupo RecDex (n = 8)	p
Puntuación microscópica	0 (0-0)	0 (0-0)	2 (2-2) ^{a,b}	0,001

^a p < 0,001 comparado con el grupo S; test-U de Mann-Whitney.

^b p < 0,001 comparado con el grupo C; test-U de Mann-Whitney.

por vía rectal, Bergendahl et al.¹¹ descubrieron que el uso de la clonidina como premedicación trajo puntuaciones menores de dolor que el midazolam en el período postoperatorio inmediato. Los autores también relataron que los niños que recibieron ketamina por vía rectal tuvieron más sedación en las primeras 24 h del postoperatorio que los niños que recibieron midazolam¹¹. En un estudio que comparó la administración por vía rectal de clonidina ($25 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$) y midazolam ($300 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$) para prevenir el aumento de neuropéptido Y, causado por la intubación traqueal en niños, Bergendahl et al.¹³ llegaron a la conclusión de que no hubo diferencia significativa entre los 2 grupos. Un estudio que investigó las características farmacocinéticas de la clonidina administrada por vía rectal mostró que su concentración plasmática máxima fue de $0,77 \text{ ng}/\text{mL}^{-1}$ y que el tiempo necesario para alcanzar esa concentración fue de 51 min¹⁴. El mismo estudio mostró que la vida media de la clonidina rectal fue de 12,5 h y la biodisponibilidad de un 95%. Los autores relataron que la concentración plasmática de clonidina alcanzó niveles clínicamente eficaces 10 min después de la administración rectal¹⁴, y también que $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de clonidina administrados por vía rectal a niños aproximadamente 20 min antes de la inducción de la anestesia puede alcanzar una concentración plasmática clínicamente eficaz¹⁴.

La dexmedetomidina es un agonista alfaadrenérgico altamente específico y sensible que puede ser administrado por vía oral, nasal, transmucosa o intramuscular como premedicación^{4,8,18-24}.

Özcengiz et al.²⁰ mostraron que la dexmedetomidina por vía oral puede prevenir la agitación post-sevoflurano en niños. Yuen et al.⁴ relataron que $1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina intranasal produjo una sedación significativamente mayor en niños con edades entre los 2 y 12 años, en comparación con el midazolam por vía oral. Los autores enfatizaron que la dexmedetomidina y el midazolam crearon condiciones de premedicación similares y que ambos eran aceptables⁴. En otro estudio, Yuen et al.²⁹ descubrieron que como promedio, la sedación se inició 25 min después de la administración de la dexmedetomidina por vía intranasal y que el promedio de la duración de la sedación fue de 85 min. Sakurai et al.²¹ relataron que $3-4 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina administrados por vía oral a niños 1 h antes de la cirugía fueron fiables y eficaces.

En una comparación de los efectos de la dexmedetomidina ($2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$) y del midazolam ($2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$) administrados como premedicación por vía intranasal a pacientes pediátricos, Talon et al.²² descubrieron que los 2 fármacos tenían características similares de inducción y recuperación anestésica. Sin embargo, los autores relataron que la dexmedetomidina fue más eficaz en la inducción del sueño y que ese fármaco era una alternativa útil al midazolam oral²².

Aunque la administración de la clonidina por vía rectal y de la dexmedetomidina por vía oral, nasal y transmucosa como premedicación esté definida, no existen estudios sobre la administración de la dexmedetomidina por vía rectal.

En nuestro estudio, la administración rectal de $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina proporcionó anestesia en todos los ratones del grupo. La duración de la anestesia en ambos grupos que recibieron dexmedetomidina (IPDex y RecDex) fue significativamente mayor que en los grupos control y simulado. Sin embargo, el inicio de

la anestesia fue significativamente más tardío en el grupo RecDex que en el IPDex, y la duración de la anestesia fue significativamente menor que en el grupo IPDex.

La administración por vía rectal es un método alternativo de premedicación, especialmente en niños pequeños. Los mecanismos de absorción de los fármacos administrados por vía rectal son similares a los del sistema gastrointestinal superior. El transporte pasivo es el principal mecanismo de absorción de un medicamento rectal. La velocidad de absorción de los fármacos administrados por vía rectal está influida por factores como el peso molecular, la solubilidad lipídica y el grado de ionización del medicamento. Sin embargo, existen informes de que la administración de medicamentos por vía rectal causa efectos secundarios, como inflamación local, lesión de la mucosa rectal, ulceración, sangrado y dolor rectales³⁰.

La administración rectal de agentes anestésicos también puede causar daños a la mucosa rectal²⁵. Estudios anteriores han demostrado que la administración por vía rectal de metohexitona al 10% provoca lesión en la mucosa rectal de ratones que comienza en minutos, haciéndose notar en 60 min y progresando en 24 h²⁵.

Sin embargo, existen pocos estudios de los efectos de los agonistas alfa-2 sobre la mucosa rectal^{31,32}. Maxson et al.³¹ relataron el uso de la clonidina en ratones para disminuir la producción de moco en un modelo de isquemia/reperfusión intestinal. En un relato de caso, el uso prolongado de la clonidina fue mostrado como causante de penfigoide cicatricial en la mucosa anal, vulvar y en la piel perianal³². En ese caso, el examen de inmunofluorescencia directa de las lesiones indicó la posibilidad de daños a los tejidos mediados por el complemento entre las células basales de la epidermis y la membrana basal³².

En nuestra revisión de la literatura no encontramos un estudio que evalúe los efectos de la administración de clonidina por vía rectal sobre las células de la mucosa rectal. En nuestro estudio, descubrimos que la administración de $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina por vía rectal causó la pérdida moderada de la superficie de la mucosa rectal y de las células epiteliales glandulares. Creemos que la lesión de la mucosa causada por la dexmedetomidina puede tener un mecanismo similar al de la clonidina^{31,32}. Sin embargo, no investigamos los mecanismos de formación de lesión de la mucosa en el presente estudio. Esos resultados preliminares en ratones pueden no ser observados en la mucosa rectal de los seres humanos, debido a la dosis elevada y la alta concentración resultante de la aplicación a la mucosa rectal en el presente estudio. Creemos que estudios futuros deben investigar los efectos de la dexmedetomidina sobre la mucosa rectal y la reversibilidad de los daños.

La dosis de dexmedetomidina usada en nuestro estudio fue identificada como la más eficaz para la administración rectal en el estudio preliminar. Varios estudios relataron los efectos neuroprotectores de la dexmedetomidina, aunque en dosis más elevadas (hasta $100 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$)³³⁻³⁵.

Como colofón, podemos afirmar que aunque la administración de dexmedetomidina por vía rectal en ratones haya proporcionado una duración significativamente más larga de la anestesia en comparación con el suero fisiológico, nuestro análisis histopatológico reveló que el tratamiento anterior conllevó daños moderados de la estructura de la mucosa rectal. Por tanto, para el uso seguro de la dexmedetomidina

como premedicación administrada por vía rectal, creemos que son necesarios estudios futuros para clarificar los efectos del fármaco sobre la mucosa rectal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113:968–76.
2. Zanette G, Micaglio M, Zanette L, et al. Comparison between ketamine and fentanyl–droperidol for rectal premedication in children: a randomized placebo controlled trial. *J Anesth*. 2010;2:197–203.
3. Bozkurt P. Premedication of the pediatric patient – anesthesia for the uncooperative child. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:211–5.
4. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2008;106:1715–21.
5. Hosey MT, Asbury AJ, Bowman AW, et al. The effect of transmucosal 0.2 mg/kg midazolam premedication on dental anxiety, anaesthetic induction and psychological morbidity in children undergoing general anaesthesia for tooth extraction. *Br Dent J*. 2009;207:E2 (discusión 32–33).
6. Cruz JR, Cruz DF, Branco BC, et al. Clonidine as pre-anesthetic medication in cataract extraction: comparison between 100 microg and 200 microg. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:694–703.
7. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, et al. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:1143–9.
8. Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20:256–64.
9. Wang X, Zhou ZJ, Zhang XF, et al. A comparison of two different doses of rectal ketamine added to 0.5 mg × kg(–1) midazolam and 0.02 mg × kg(–1) atropine in infants and young children. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:900–4.
10. Sayin MM, Mercan A, Ture H, et al. The effect of 2 different concentrations of rectal ketamine on its premedicant features in children. *J Saudi Med*. 2008;29:683–7.
11. Bergendahl HT, Lönnqvist PA, Eksborg S, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:1292–300.
12. Constant I, Lepout Y, Richard P, et al. Agitation and changes of bispectral index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth*. 2004;92:504–11.
13. Bergendahl HT, Eksborg S, Kogner P, et al. Neuropeptide Y response to tracheal intubation in anaesthetized children: effects of clonidine vs midazolam as premedication. *Br J Anaesth*. 1999;82:391–4.
14. Lönnqvist PA, Bergendahl HT, Eksborg S. Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology*. 1994;81:1097–101.
15. Hanci V, Erdoğan G, Okyay RD, et al. Effects of fentanyl–lidocaine–propofol and dexmedetomidine–lidocaine–propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:244–50.
16. Hanci V, Erol B, Bektaş S, et al. Effect of dexmedetomidine on testicular torsion/detorsion damage in rats. *Urol Int*. 2010;84:105–11.
17. Hanci V, Karakaya K, Yurtlu S, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:565–8.
18. Ghali AM, Mahfouz AK, Al-Bahrani M. Preanesthetic medication in children: a comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:387–91.
19. Mizrak A, Gul R, Ganidagli S, et al. Dexmedetomidine premedication of outpatients under IVRA. *Middle East J Anesthesiol*. 2011;21:53–60.
20. Özcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth*. 2011;25:184–8.
21. Sakurai Y, Obata T, Odaka A, et al. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth*. 2010;24:49–53.
22. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res*. 2009;30:599–605.
23. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:932–8.
24. Erkola O, Korttila K, Aho M, et al. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 1994;79:646–53.
25. Hinkle AJ, Weinlander CM. The effects of 10% methohexital on the rectal mucosa in mice. *Anesthesiology*. 1989;71:550–3.
26. Ozbakis-Dengiz G, Bakirci A. Anticonvulsant and hypnotic effects of amiodarone. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:317–22.
27. Leung FW, Su KC, Pique JM, et al. Superior mesenteric artery is more important than inferior mesenteric artery in maintaining colonic mucosal perfusion and integrity in rats. *Dig Dis Sci*. 1992;37:1329–35.
28. Guneli E, Karabay Yavasoglu NU, Apaydin S, et al. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88:9–17.
29. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia*. 2010;65:922–9.
30. Bergogne-Bérézin E, Bryskier A. The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:177–85.
31. Maxson RT, Dunlap JP, Tryka F, et al. The role of the mucus gel layer in intestinal bacterial translocation. *J Surg Res*. 1994;57:682–6.
32. Van Joost T, Faber WR, Manuel HR. Drug-induced anogenital cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1980;102:715–8.
33. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the α 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-daspartate antagonist S+ ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003;96:524–31.
34. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the α -adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*. 1999;372:31–6.
35. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, et al. Neuroprotection by the α 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1993;79:1–7.