



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS DE LA VÍA INTRANASAL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

Autor: Miguel Hernández Sánchez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Anatomía de la cavidad nasal	5
Factores que afectan a la absorción	6
Mecanismo de transporte al SNC	10
Promotores	14
Objetivos	16
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	20
Glucagón.....	21
Sumatriptán	23
Lidocaína	26
Dexmedetomidina.....	29
Ketamina.....	33
LIMITACIONES.....	35
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

La vía intranasal se presenta como una vía de administración novedosa, menos invasiva, indolora y práctica. Es útil para la administración sistémica y cada vez existe más evidencia de que es una vía directa al sistema nervioso central.

En el presente TFG, se intenta explorar y valorar esta vía de administración frente a alternativas ya existentes para un tipo de principio activo e indicación. Para explorar esta vía se hace un repaso de la anatomía nasal, los factores que intervienen en la absorción nasal, y los posibles mecanismos de absorción directa al sistema nervioso central. Además, se realiza una búsqueda sistemática con un solo descriptor, a la que se le añaden diversos filtros y criterios para recuperar trabajos en los cuales se estudie esta vía de administración frente a otras. Se trabaja con metaanálisis por ofrecer una mayor evidencia. Por otro lado, se comenta el mecanismo, indicaciones, propiedades, tipo de formulación, etc. de los principios activos de los estudios incluidos. Para valorar la vía intranasal, se discute los resultados obtenidos en los trabajos aceptados, y se intentará llegar a una conclusión, en la medida de lo posible, si esta vía de administración supone una ventaja frente a otras, o si es viable para las indicaciones estudiadas. Por lo tanto, este trabajo pretende estudiar las posibilidades de la vía de administración intranasal.

Se incluye un total de 8 metaanálisis en los que se valora el uso de la vía intranasal para los siguientes principios activos: glucagón, sumatriptán, lidocaína, dexmedetomidina y ketamina. El glucagón se estudia para la resolución de la hipoglucemia frente al inyectado. En el caso del sumatriptán y la lidocaína, para el tratamiento de la migraña. La dexmedetomidina se compara con otros sedantes y vías para la realización de cirugías o pruebas diagnósticas. Por último, la ketamina se utiliza en dosis analgésicas para el tratamiento de dolor agudo.

Las concentraciones obtenidas por vía intranasal son equiparables a las obtenidas por otras vías, esta vía resulta aconsejable para pacientes con alteraciones orales, diarrea, que no cooperen, y especialmente en niños.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de productos disponibles para la administración nasal en la farmacia están destinados para el tratamiento del tracto respiratorio superior, como la congestión nasal, enfermedades alérgicas nasales e infecciones. Sin embargo, durante las últimas décadas, ha crecido el interés de esta vía para la administración de medicamentos para la absorción sistémica y del sistema nervioso central (SNC).¹ En el presente trabajo, se intenta responder a la idea: si esta vía acabará siendo más habitual que otras para los principios activos e indicaciones de los estudios incluidos.

La cavidad nasal se caracteriza por tener una buena superficie de absorción de fármacos, buena irrigación e inervación, y un fácil acceso. Esto provoca un inicio rápido del efecto, evitando el metabolismo de primer paso, la barrera hematoencefálica, y mejorando la adherencia.^{2,3} Además, la vía intranasal ofrece una posibilidad que no posee ninguna otra vía no invasiva: ciertos medicamentos pueden acceder directamente al SNC desde el epitelio olfativo y la vía de trigémino.^{3,4} También, se sabe que esta vía tiene un contacto estrecho con el tejido linfático que puede suponer una facilidad para el uso de vacunas.⁴ Por el contrario, esta vía no carece de inconvenientes; se debe emplear pequeños volúmenes de medicamento, existe aclaramiento mucociliar, degradación enzimática, absorción errática debido a la variabilidad individual y la congestión nasal. Todo ello supone que no se tenga control sobre la dosis absorbida. Además, puede provocar efectos secundarios como irritación, o mal sabor de boca.^{2,3} Como consecuencia de lo comentado, esta vía se presenta como una alternativa a la vía intravenosa y a la oral, dando esperanzas para el tratamiento de enfermedades del SNC.

Anatomía de la cavidad nasal

La cavidad nasal se divide en dos partes simétricas gracias al septum, y ambas cavidades se revisten por una capa mucosa.^{3,4} Se estima que la cavidad tiene un área total de 150 cm².³ Estas cavidades se dividen en tres regiones diferenciadas.^{2,3,4}

La primera es la región vestibular, es la parte que está a la entrada del orificio nasal, con un área de 0.6 cm². Contiene los pelos cuya función es la de actuar como primer filtro del aire inhalado. El tipo de célula que se encuentra en esta zona son las células epiteliales escamosas, es poco probable que se encuentren células ciliadas. Esta zona es relativamente poco importante para la absorción de fármacos.^{3,4}

La segunda es la región respiratoria, incluye los tres cornetes y las paredes laterales de las cavidades nasales. Esta región consta del área más grande, sobre 130 cm², y también es la más vascularizada. En esta región se encuentran cuatro tipos de célula: células calciformes, ciliadas, columnares no ciliadas y basales. Las células calciformes secretan mucina, que sirve para crear una capa de moco. El moco tiene la función de captar partículas y microorganismos así como acondicionar el aire que penetra a zonas más profundas. Cuanto más espeso es el moco menor es la tasa de aclaramiento, y con ello aumenta el tiempo que el fármaco estaría presente para ser absorbido en esta región. Sin embargo, parte de la absorción gastrointestinal se debe a que el medicamento quedaría atrapado en el moco y este puede ir a parar a la garganta y ser tragado. La región nasofaríngea es ideal para la absorción sistémica de fármacos y no únicamente para acceder al SNC. La zona respiratoria está innervada por la rama maxilar y oftálmica del nervio trigémino pudiendo tener alguna implicación en la absorción del SNC pero en menor medida.^{3,4}

La última región es la olfativa, se localiza en la cara superior de las cavidades, cubriendo la superficie inferior de la placa cribiforme del hueso etmoides. Su superficie estaría en torno a 10 cm² constituyendo sobre el 10%

del área total de la cavidad nasal. Esta región consta de cuatro tipos de células, células basales, células de apoyo, células del trigémino de la vía oftálmica y los nervios olfatorios bipolares. Las neuronas olfativas proyectan sus axones a través de los agujeros del hueso etmoides haciendo sinapsis con las células mitrales y del ovillo del bulbo olfatorio. Los axones están rodeados de una capa continua de células envolventes olfativas interconectadas que recuerdan a las células Schwann, a su vez, esta capa está envuelta por otras capas de fibroblastos neurales formando en su conjunto una vaina perineuronal. Esta vaina es continua con las meninges que cubren el cerebro, lo que implica que esta vaina sirva de acceso de los fármacos directamente al cerebro.³ La figura 1 muestra una imagen de la anatomía de la cavidad nasal.

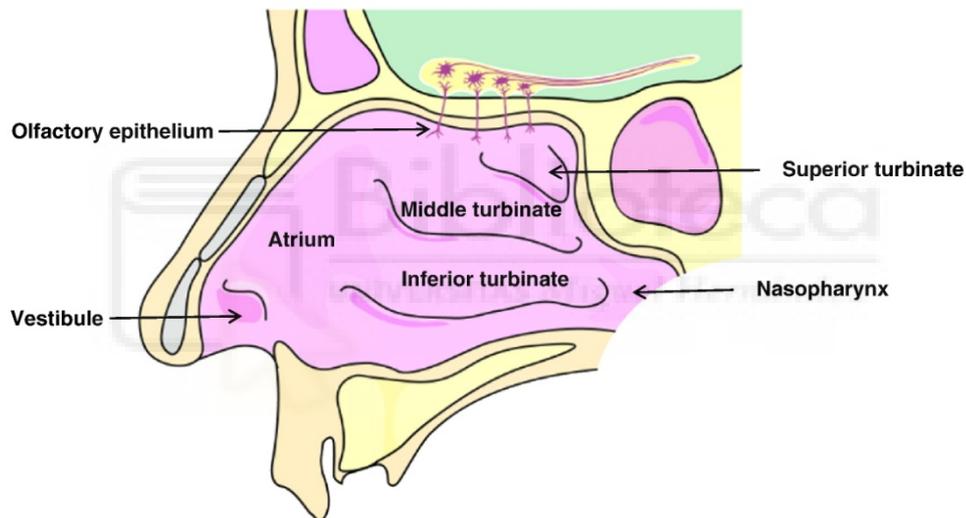


Figura 1. Anatomía de la cavidad nasal. Tomado de Grassin-Delyle et al.²

Factores que afectan a la absorción

La absorción por vía nasal viene condicionada por una serie de factores. Los más relevantes a nivel terapéutico son:

- El volumen administrado: para evitar pérdidas directas por escorrentía anterior o posterior, los volúmenes deben de ser inferiores a 200

microlitros. Es recomendable el mayor volumen posible dividido en ambas fosas nasales.²

- Diámetro de la partícula: el diámetro debe ser superior o igual a 10 micrómetros con el fin de asegurar que las partículas impacten contra las mucosas nasales, y con ello evitar que pasen a las vías respiratorias inferiores por medio del flujo respiratorio. Cabe destacar, que este diámetro es para espray nasal.²
- Viscosidad de la formulación: se ha demostrado, que el uso de agentes mucoadhesivos que aumentan la viscosidad incrementa el tiempo de residencia del fármaco en la mucosa nasal, y esto parece favorecer sobre todo la absorción sistémica.³ Sin embargo, en otros estudios², mediante modelos de silicona, se ha demostrado que el área de deposición disminuía al aumentar la viscosidad, esto puede ser debido a la formación de gotas de mayor tamaño al incrementar la viscosidad.²
- Ángulo de administración de la pulverización o ángulo de pluma: este factor es clave para la administración óptima de un fármaco. El ángulo óptimo es de 30 grados. Ahora se sabe que los flujos respiratorios tienen una influencia menor en la eficacia de la deposición.²

En cuanto a los factores que influyen en el paso transepitelial:

- El aclaramiento mucociliar es la primera barrera que encontramos, determina en gran medida el tiempo que el fármaco está presente. Las partículas que se depositan en el moco son eliminadas por este mecanismo de 15 a 30 minutos. Existen dos fases de aclaramiento mucociliar, la primera, elimina sobre el 50% de las partículas a través de los cilios, y una segunda, más lenta, que elimina las depositadas en el epitelio no ciliado. Podemos encontrar sobre el 55% del fármaco presente después de los primeros 30 minutos, y se ha observado que un corticoide estaba presente en las secreciones 24 horas después de una única dosis.²
- El mecanismo de absorción del epitelio; los estudios realizados^{3,4} indican que la absorción se realiza mediante dos mecanismos: La ruta

paracelular y la ruta transcelular. La ruta paracelular implica atravesar las uniones estrechas, y la transcelular puede ser por difusión o por algún transporte activo o facilitado.²

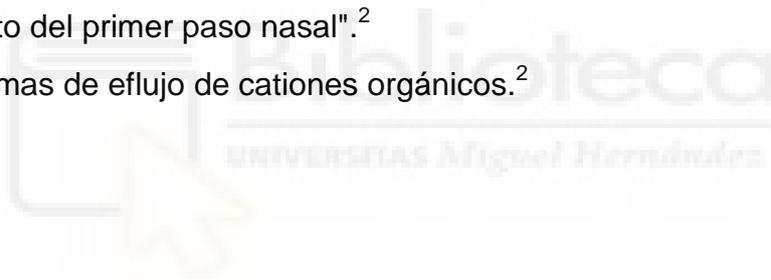
- El flujo sanguíneo es otro factor clave para la absorción sistémica del fármaco,² y, en este sentido, el uso de vasoconstrictores puede favorecer la absorción directa al sistema nervioso central, en detrimento de la absorción sistémica.³
- Las propiedades fisicoquímicas del fármaco; los principales parámetros implicados en el paso epitelial son, el peso molecular, la liposolubilidad y el grado de ionización del fármaco. La velocidad de disolución es un parámetro relevante ya que sólo la fracción de fármaco disuelta puede absorberse. Esta variable depende de las propiedades fisicoquímicas mencionadas y de las condiciones del medio.²

De manera esquemática, como se indica en la figura 2: si un fármaco es liposoluble, la ruta de absorción en el epitelio será la transcelular, atravesando las células, y este mecanismo de entrada a la célula se podrá llevar a cabo mediante diferentes formas: mediante difusión pasiva, por transportador, o por receptor. En el caso de que la molécula no sea liposoluble, el peso molecular será determinante para la ruta de absorción. Si el peso molecular es mayor a 1kDa la entrada será mediante la vía transcelular, ya sea por endocitosis o transportador. Por el contrario, si el peso molecular es inferior a 1kDa, el cruce del epitelio será por la ruta paracelular, cruzando las uniones estrechas. Por lo tanto, para la vía paracelular el factor limitante es el peso molecular. Cabe destacar, que para pesos moleculares de la mayoría de principios activos, de 300 a 1kDa, el factor limitante es la liposolubilidad. El grado de ionización tiene una influencia menor en la vía intranasal. La velocidad de disolución en el moco también puede convertirse en un factor limitante de la absorción, las moléculas hidrofílicas son muy solubles en el moco, y por lo tanto, son más propensas al aclaramiento mucociliar.² Como resumen, el fármaco destinado a la administración intranasal tendría que tener un peso molecular bajo, ser muy liposoluble, y carga neta cero a pH fisiológico. Debe ser lo suficiente soluble

para permitir que el principio activo se disuelva en un volumen de vehículo de 100 microlitros por cada fosa nasal.²

Para terminar con los factores relacionados con la absorción, cabe destacar, que antes de que el fármaco se absorba, existen numerosos mecanismos específicos de eliminación del fármaco. Aparte de los mecanismos físicos, estornudos, escorrentía anterior o posterior. Estos mecanismos se pueden dividir en:

- Barreras físicas de la célula que evitan la entrada del fármaco: como las uniones estrechas o el aclaramiento mucociliar.²
- Enzimas presentes en la cavidad nasal: que implican la degradación del fármaco: el citocromo P450 y varias de sus isoformas, y otras enzimas de biodegradación (Deshidrogenasas, esterasas, transferasas). A la degradación ocasionada por estas enzimas se le podría llamar el "efecto del primer paso nasal".²
- Sistemas de eflujo de cationes orgánicos.²



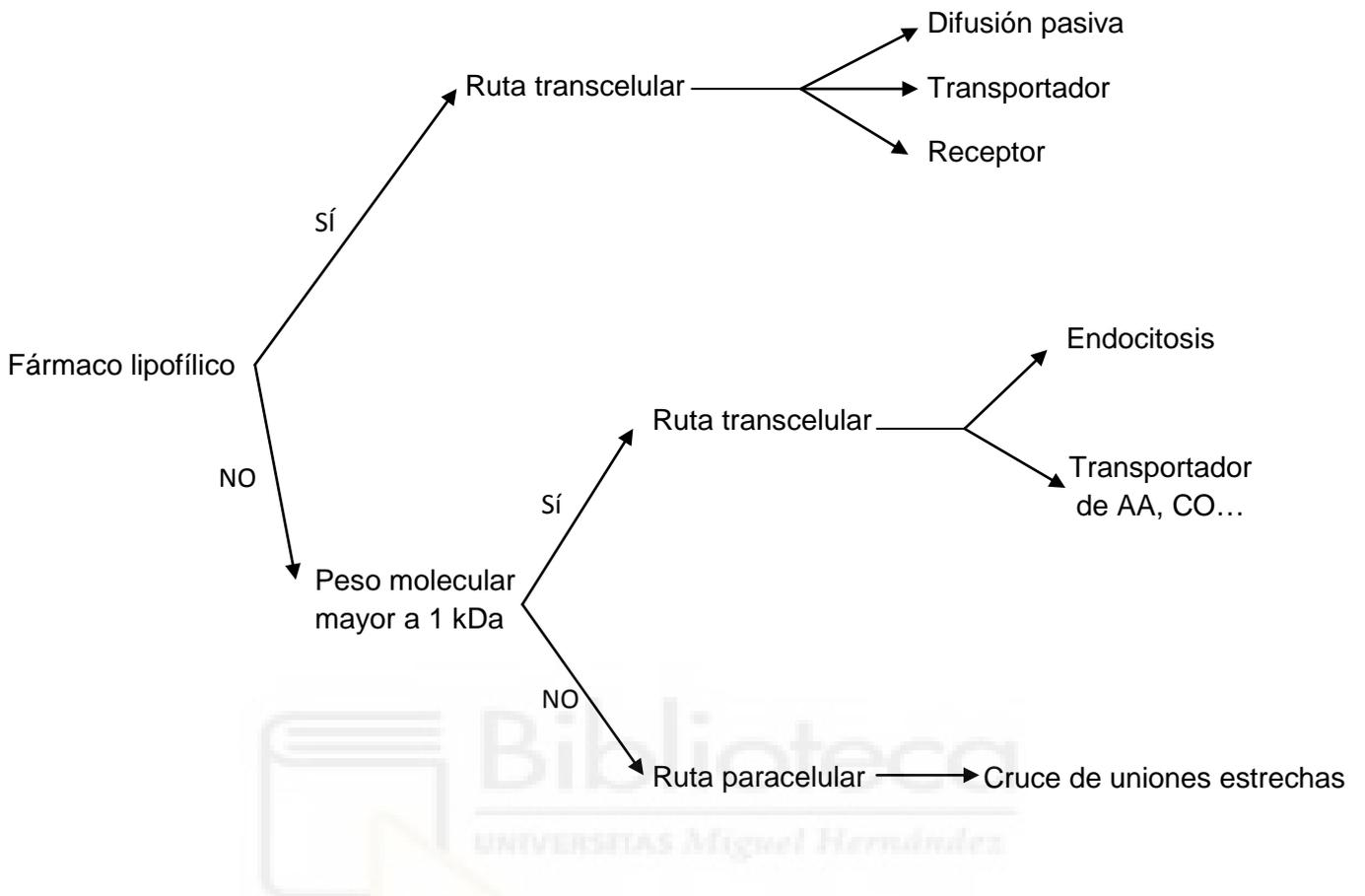


Figura 2. Mecanismos implicados en el cruce del epitelio respiratorio. Adaptado de Grassin-Delyle et al.² AA significa aminoácidos y CO, cationes orgánicos.

Mecanismo de transporte al SNC

El movimiento de moléculas desde la cavidad nasal al parénquima de cerebro se produce a lo largo de los nervios olfatorio y trigémino, una vez que las moléculas llegan a los orígenes de los nervios en el cerebro y la protuberancia, pueden dispersarse por todo el cerebro. Este proceso ocurre mediante dos rutas, la ruta intracelular (similar a la anterior comentada, la transcelular, pero que implica a una neurona) y la ruta extracelular, que es la paracelular comentada anteriormente. Para la absorción al SNC llamaremos a estas vías, intracelular y extracelular, para ajustarnos a la literatura científica.⁴

El mecanismo intracelular comienza con la internalización de una molécula por una neurona olfatoria mediante una vesícula. Esta ruta implica el transporte de esta vesícula por el interior del axón, pasando primero por el aparato de Golgi desde el epitelio nasal, y segundo, por la placa cribiforme hacia el bulbo olfatorio. El mecanismo de internalización puede estar mediado por receptor, y se ha demostrado, que tras una administración intranasal, el nervio trigémino también es capaz de absorber el fármaco a través de las ramas oftálmicas y maxilares. Como aclaración, probablemente, la endocitosis sea el mecanismo predominante, y el mediado por receptor minoritario. Una vez las vesículas alcanzan las terminales sinápticas, se produce la exocitosis de su contenido y este se libera en las células postsinápticas del bulbo olfatorio. Conviene aclarar, que este proceso es muy lento, y que la lista de objetivos experimentales a los que llegan las proyecciones nerviosas implicadas no puede explicar la amplitud de la distribución del SNC observada en los datos experimentales. Por tanto, es poco probable que la ruta intracelular sea el mecanismo principal de distribución.⁴

El segundo mecanismo es la vía extracelular, esta vía implica el paso a través de las uniones estrechas. Estas uniones están formadas mayoritariamente por proteínas integrales unidas al citoesqueleto de actina, y pueden clasificarse como tricelulinas, ocludinas, claudinas o moléculas de adhesión de unión. Se estima, que el epitelio nasal es más permeable que el intestino, teniendo una resistencia de 40 ohmios por cm^2 y 260 respectivamente. Como referencia, valores inferiores a 50 se considera altamente permeable y superiores a 1000 poco permeable. Aunque estas uniones sirven de barrera, se considera que puede que no sean un factor limitante, ya que hay una alta tasa de recambio para las neuronas olfativas. Mientras dura esta renovación tendríamos un canal para la entrada de moléculas en el cual no estarían presentes estas uniones. Este fenómeno es conocido como persorción. Numerosos experimentos demuestran que moléculas con pesos moleculares de varias decenas de kDa acceden al cerebro después de una administración intranasal. Además, la permeabilidad de las uniones estrechas se puede modificar a través de diversos mecanismos de señalización, como puede ser el grado de fosforilación

de proteínas. Una vez el fármaco ha atravesado las uniones estrechas, este accede a la lámina propia. Desde la lámina propia se pueden dar tres escenarios, el primero y el segundo implica que el fármaco pase a los vasos sanguíneos locales o a los linfáticos. En el tercero, que es el más predominante, supone que las moléculas puedan difundirse a las vainas perineuronales, que están formadas por axones de las neuronas olfativas y la capa de fibroblastos que los rodea. Esta vaina perineuronal comunica directamente con el espacio subaracnoideo. Por tanto, el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo es continuo con el líquido extracelular de la lámina propia nasal de la región que rodea los axones de las neuronas sensoriales olfativas. Ello crea un camino por medio del cual pueden acceder las sustancias directamente al cerebro. Los experimentos de absorción demuestran que este mecanismo extracelular es el predominante, ya que los tiempos de acceso de la molécula al SNC son más acordes a este mecanismo.⁴ Las figuras 3 y 4, ilustran las diferentes rutas que puede seguir un fármaco administrado por vía intranasal. En la figura 4, se puede observar como el fármaco que toma la ruta extracelular (2) puede tomar tres posibles destinos: a plasma (3), a sistema linfático (4), y SNC (6). Cabe destacar, que el destino a SNC es el predominante.

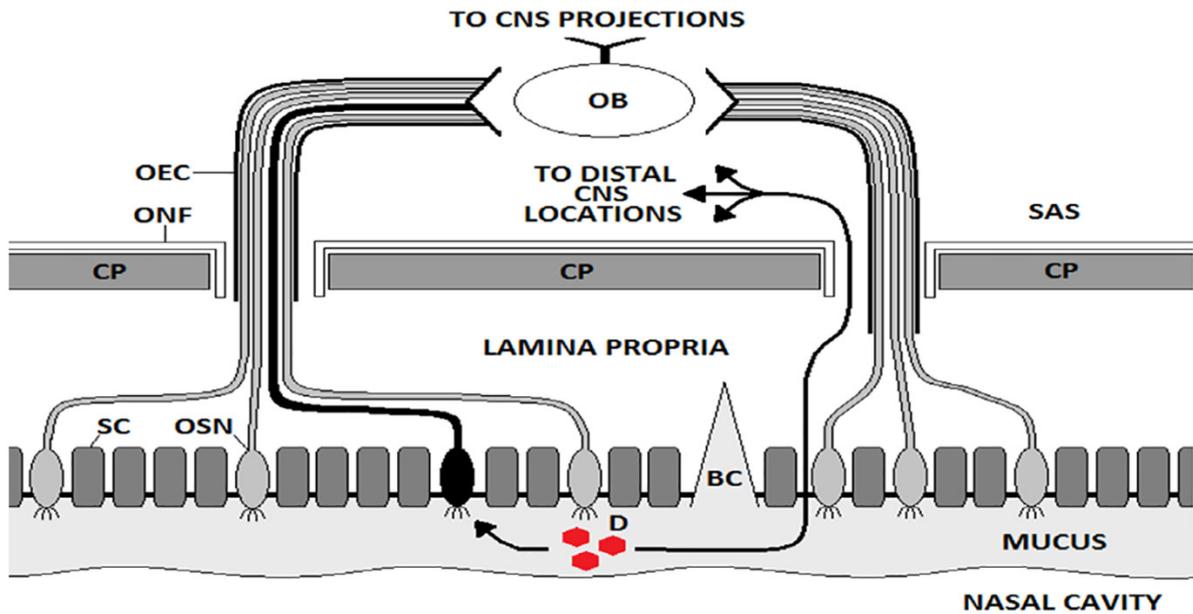


Figura 3. Acceso del fármaco por las vías intracelular y extracelular. Tomado de Crowe et al.⁴ Leyenda: células de soporte (SC), neuronas sensoriales olfativas (OSN), Cápsula de Bowman secretora de moco (BC), placa cribiforme del hueso etmoides (CP), células envolventes olfativas (OEC), fibroblastos del nervio olfatorio (ONF), espacio subaracnoideo (SAS), y bulbo olfatorio (OB). En rojo aparece el fármaco y las flechas indican las dos posibles vías, intracelular y extracelular.

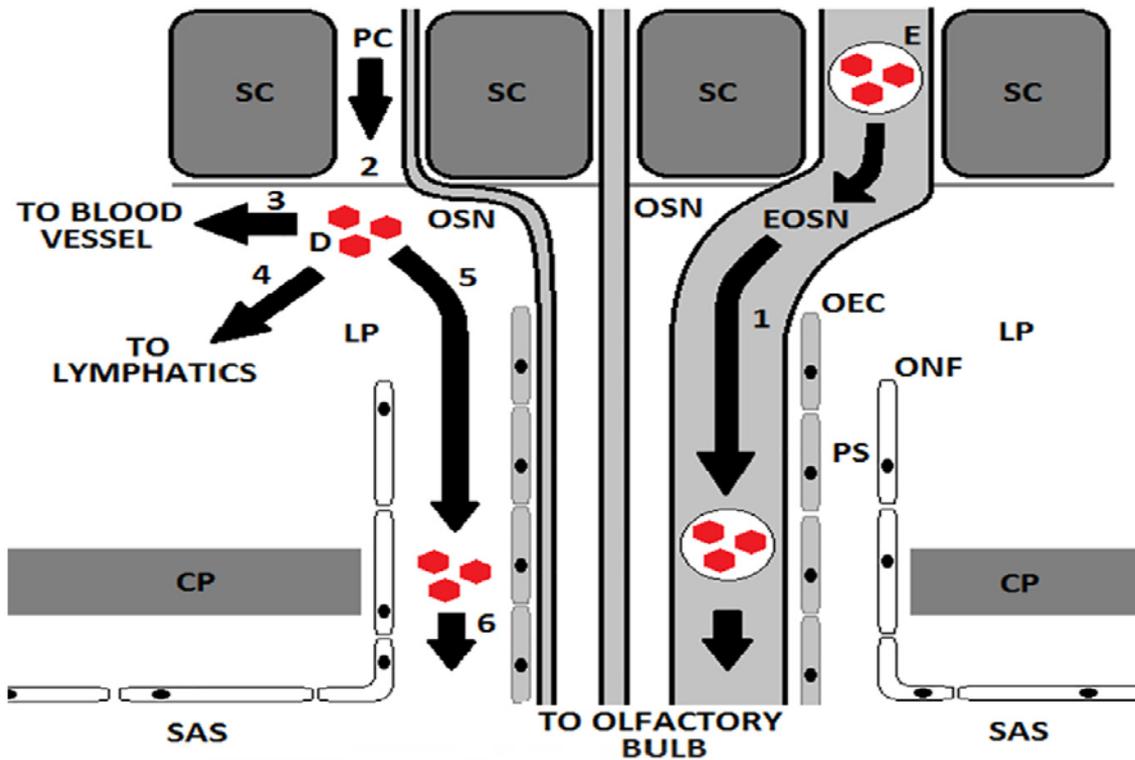


Figura 4. Procesos posteriores de las vías intracelular y extracelular. Tomado de Crowe et al.⁴ Leyenda: células de soporte (SC), hendidura paracelular (PC), axones de neuronas sensoriales olfativas (OSN), axón de neurona sensorial olfativa agrandado (EOSN), exosoma (E), fármaco (D), lámina propia (LP), células envoltoras olfativas (OEC), fibroblastos del nervio olfatorio (ONF), espacio perineural (PS), placa cribiforme del hueso etmoides (CP), espacio subaracnoideo (SAS). (1) Ruta intracelular, (2) ruta extracelular.

Promotores

Existen diversos agentes para mejorar la biodisponibilidad en la administración intranasal. Los agentes que mejoran la permeabilidad de la mucosa nasal al paso de los fármacos se denominan potenciadores de la absorción.³ La tabla 1 presenta una relación de los promotores de absorción más utilizados para las formulaciones intranasales, especificando el mecanismo de acción en cada caso.

Tipo de promotor de la absorción	Ejemplo	Posible mecanismo de acción
Sales biliares y sus derivados	Deoxicolato de sodio, glicolato de sodio, aurodihidrofusidato de sodio	Ruptura de la membrana, apertura de las uniones estrechas, inhibición enzimática y actividad mucolítica
Tensioactivos	Laurilsulfato de sodio, polioxietileno-9-lauril éter y saponinas	Ruptura de la membrana
Tensioactivos de origen natural	Ciclopenta decalactona (CPE-215)	Incrementa la fluidez de la membrana, que favorece la absorción transcelular
Hidroéster de ácido graso de polietilenglicol	CriticalSorb	Potencia la absorción. Mecanismos de acción aun bajo estudio
Alquilo sacárido	Intravail	Potencia la absorción transmucosal. Mecanismo bajo estudio
Agentes quelantes	EDTA y salicilatos	Acomplejamiento de iones de calcio de la superficie epitelial, que favorece la apertura de las uniones estrechas.
Inhibidor enzimático	Betastatin, Amastatin, Puromicina	Inhibidor enzimático
Olisacáridos cíclicos	α - β - γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina	Ruptura de la membrana y apertura de las uniones estrechas
Agentes mucolíticos	N-acetil-cisteína.	Disminución de la capa de mucus
Compuestos policatiónicos	Poli-L-arginina, Poli-L-lisina, Quitosana y sus derivados	La interacción de estos compuestos catiónicos con los sitios cargados negativamente en la superficie de la célula reduce la resistencia transepitelial, que favorece la apertura de las uniones estrechas
Derivados del ácido poliacrílico	Policarbofil y carbopol 934P, 971P y 974P	La formación de complejos poli-Ca ²⁺ (ácido acrílico) disminuye el calcio del epitelio celular, que favorece la apertura de las uniones estrechas reversiblemente. Inhibición enzimática
Péptido modulador de las uniones estrechas	PN159	Reduce la resistencia transepitelial y con ello favorece la apertura de las uniones estrechas

Tabla 1. Tipos de promotores de la absorción más empleados por la vía nasal. Adaptado de Muñoz-Cerdana et al.⁵

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es explorar y valorar las posibilidades terapéuticas de la vía intranasal frente a otras vías de administración para un mismo fármaco e indicación.

Los objetivos específicos son,

1. Comentar la calidad metodológica de los metaanálisis incluidos.
2. Determinar los fármacos y moléculas susceptibles de ser administrados por vía intranasal.
3. Comparar la eficacia y seguridad de diferentes vías de administración para el mismo fármaco.
4. Describir los recursos empleados en las formulaciones para mejorar la absorción nasal.

METODOLOGÍA

El presente Trabajo de Fin de Grado está Autorizado por la Oficina Responsable de la UMH con el código de autorización: TFG.GFA.MGA.MHS.211027

Se ha realizado una búsqueda sistemática de metaanálisis para hacer un estudio descriptivo de los mismos. La fecha de la búsqueda fue en julio de 2021. Se consultan varias bases de datos, pero se decide trabajar con Medline por ser una búsqueda abierta con un solo descriptor, y, por la facilidad que tiene el buscador de PubMed para filtrar por metaanálisis.

En primer lugar, se consulta en la página Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) para obtener el descriptor. El descriptor es: "Administration, Intranasal". Solo se utiliza un descriptor con el fin de obtener los máximos resultados para metaanálisis sobre esta vía de administración. Por otra parte, la búsqueda se

efectúa directamente en la base de datos y luego se seleccionan los siguientes filtros mediante Pubmed; "Meta-analysis", "Full text", "Humans", "5 years". Al tener solo un descriptor no se considera necesario indicar la ecuación.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

1. Intervenciones realizadas mediante administración intranasal de medicamentos o principios activos.
2. Fármacos con una indicación que haya demostrado ser eficaz en humanos.

Respecto a los criterios de exclusión:

1. Tratamiento del aparato respiratorio.
2. No tener acceso a texto completo a través de la institución de la UMH.

Para la valoración de la calidad de la validez interna y externa de los metaanálisis extraídos, se consulta el artículo docente desarrollado por Escrig Sos y col.⁷ El criterio para valorar la validez interna es: que el metaanálisis en cuestión incluya la tabla de sesgos de los estudios incluidos y, la de las características. Así como también, que cumpla la normativa PRISMA, indique el diagrama de flujo, y se evalúe el sesgo de publicación. Para el caso de la validez externa, debe incluir la valoración de la heterogeneidad. Se considerara que tiene buena calidad metodológica si se cumplen los anteriores requisitos, o si existe alguna justificación para que no se pueda cumplir alguno. Como aclaración: se tiene en cuenta solo que estén presentes los requisitos para poder medir correctamente la validez interna y externa, por tanto, decir que tiene buena calidad metodológica, no implica necesariamente que el metaanálisis en cuestión tenga buena validez interna y externa. Por ejemplo, una alta heterogeneidad tendrá como consecuencia que la validez externa se vea afectada, pero el simple hecho de medirla, es correcto desde un punto de vista metodológico. Por último, se realiza una búsqueda en varios estudios que componen los metaanálisis para explorar la vía intranasal, y para indagar si existen potenciadores de la absorción o dispositivos de administración que mejoren la biodisponibilidad de esta vía.

RESULTADOS

Se realiza la búsqueda con el descriptor "Administration, Intranasal" directamente en la base de datos, para luego consultar los resultados en Pubmed. Se recuperan un total de 15.645 referencias. Tras aplicar los filtros citados en el apartado anterior se obtienen 54 artículos. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se encontraron 10 resultados. En 2 no se pudo acceder al texto completo. Por lo que se incluyen 8 estudios.

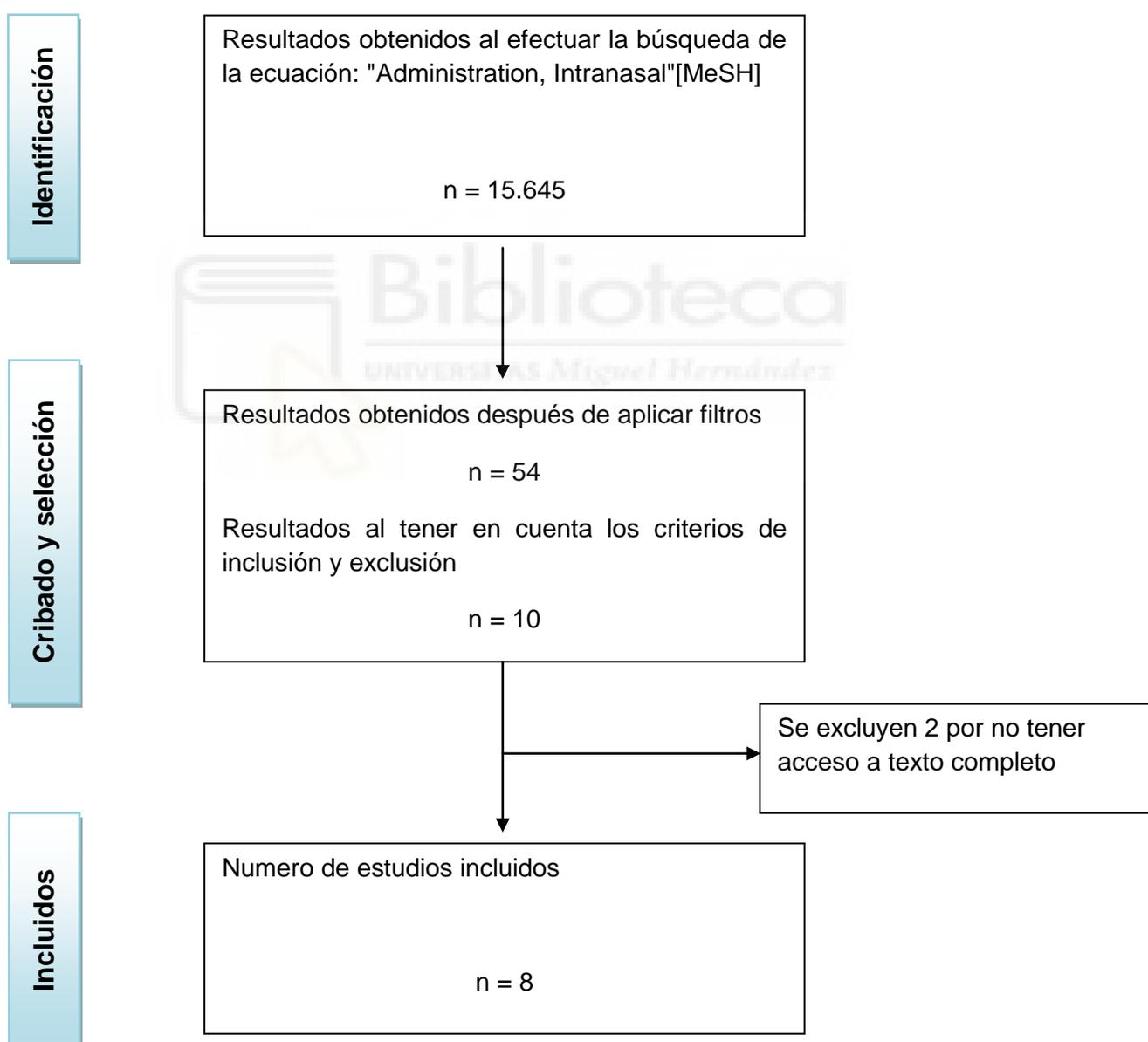


Figura 5. Flujo del estudio de revisión sistemática (Julio 2021).

Autor.(año)	Objetivo	Conclusiones	Validez interna			Validez externa	Interés TFG
			Normativa Publicación	Tablas y Diagrama	Sesgo Publicación	Heterogeneidad	
Pontiroli y col. (2020) ⁸	Comparar efectividad del glucagón intranasal versus inyectado	En pacientes conscientes el glucagón intranasal es igual de eficaz que el inyectado	PRISMA	Ambos	Funnel plot	I ² Forest Metarregresión	Muy Alto
Menshaw y col. (2018) ⁹	Evaluar seguridad y eficacia del sumatriptán IN en migraña aguda	Sumatriptán IN es eficaz para tratar los ataques de migraña	PRISMA	Ambos	Funnel plot Prueba de Egger	Gráfica Forest Metarregresión Efectos aleatorios y fijos	Bajo
Pei-Wen y col. (2019) ¹⁰	Evaluar eficacia y seguridad de la lidocaina intranasal para el tratamiento de migraña frente a placebo	La lidocaina puede considerarse una opción útil para pacientes con migraña aguda	PRISMA	Ambos	No	I ² Forest	Muy Alto
Jun y col. (2017) ¹¹	Efectos premedicación dexmedetomidina intranasal en niños	Dexmedetomidina produjo una sedación más satisfactoria en la separación de los padres, redujo la necesidad de analgésicos y los efectos secundarios	PRISMA	Ambos	Funnel plot	I ² Forest Análisis de sensibilidad	Alto
Kim y col. (2017) ¹²	Evaluar los efectos clínicos de la administración de dexmedetomidina intranasal antes de procedimientos, en niños	La dexmedetomidina se asocia con mejores efectos sedantes que las benzodiazepinas orales sin producir depresión respiratoria	PRISMA	Ambos	No	I ² Forest Efectos aleatorios Análisis de sensibilidad	Muy Alto
Li y col. (2020) ¹³	Dexmedetomidina versus hidrato cloral oral para la sedación en niños	La dexmedetomidina es un método de sedación más eficaz y aceptable que el hidrato de cloral	PRISMA	Ambos	No	I ² Efectos aleatorios	Alto
Liu y col. (2019) ¹⁴	Evaluar el efecto sedante y la seguridad de la dexmedetomidina para la cirugía del tercer molar mandibular frente a placebo	La inhalación de dexmedetomidina puede proporcionar un buen efecto sedante	PRISMA	Ambos	Funnel plot	Q de Cochran I ² Efectos fijos Análisis de sensibilidad	Bajo
Oliveira y col. (2020) ¹⁵	Eficacia y seguridad de la ketamina intranasal en dosis analgésicas versus fentanilo intranasal para el dolor agudo en niños	La ketamina intranasal puede considerarse una alternativa a los opioides para el tratamiento del dolor agudo en niños	PRISMA	Ambos	No	I ² Efectos aleatorios	Medio

Tabla 2. Estudios incluidos y características principales de los mismos. El interés TFG viene determinado por el grado de comparación de la vía intranasal con otras vías para un mismo medicamento. Siendo Bajo, si se compara frente a placebo, Medio, en el caso de comparar con distintos principios activos pero para una misma vía de administración. Alto, cuando se contraste con diferentes fármacos para diferentes vías, y Muy Alto, cuando se examine el mismo principio activo en distintas vías. Se considera también Muy Alto en el caso de ser una posible nueva indicación.

Se incluyen un total de 8 metaanálisis:

- En 4 de ellos se compara los efectos de la dexmedetomidina intranasal en la premedicación para pruebas diagnósticas o cirugías, 3 en niños^{11,12,13}, y uno en adultos¹⁴. En niños, uno de ellos se compara con hidrato de cloral oral¹³, y en los otros; frente a midazolam oral¹¹, midazolam intranasal^{11,12}, clonidina intranasal¹¹, dexmedetomidina bucal¹², midazolam oral junto a alimentos¹², ketamina intranasal¹², fentanilo intranasal¹² y placebo intranasal^{11,12}. En el de adultos¹⁴ se compara frente a placebo intranasal.
- En uno⁸ se compara el glucagón intranasal frente al inyectable para la resolución de la hipoglucemia.
- En 2 de ellos se estudia el tratamiento de la migraña,^{9,10} uno¹⁰ usa lidocaína intranasal frente a placebo, este metaanálisis incluye algunos estudios a los que al grupo de control se le administra también antieméticos. El otro¹¹ metaanálisis compara los efectos del sumatriptán intranasal frente a placebo.
- El último¹⁵ metaanálisis incluido, compara los efectos sedantes de la ketamina intranasal a dosis analgésicas frente al fentanilo intranasal.

DISCUSIÓN

Una vez expuestos los resultados se pasa analizar si se cumplen los objetivos. Se decide trabajar con metaanálisis para tener la mayor certeza posible a la hora de valorar si un fármaco se va a utilizar en la práctica de manera habitual por la vía intranasal, y en el caso de ya emplearse, si esta vía de administración se impondrá respecto a otras.

Glucagón

De los 8 metaanálisis recuperados de la base de datos solo se obtiene uno⁸ que tenga como objetivo valorar el glucagón intranasal frente al inyectado para la resolución de hipoglucemia. Respecto a la calidad metodológica del metaanálisis, los autores para la valoración interna utilizan la normativa PRISMA y desarrollan la gráfica de Funnel plot y un valor p. Para la valoración externa emplean metarregresión, calculo de I^2 , gráfica de Forest y sus respectivos valores de p. Se considera que tiene buena calidad metodológica.

El glucagón es una hormona hiperglucemiante de tipo polipeptídico que se sintetiza en el páncreas. Estimula la glucogenólisis y la glucogenogénesis hepática, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Se utiliza para el tratamiento de la hipoglucemia. La hipoglucemia hace referencia a un nivel anormalmente bajo de glucosa plasmática que conduce a síntomas de estimulación del sistema nervioso simpático. Existen 4 tipos de hipoglucemia, leve, moderada, grave y nocturna. Cabe destacar, que una hipoglucemia grave no tratada puede conducir a coma.¹⁶ La dosis habitual para mayores de 8 años o pesos superiores de 25 kg es de 1 mg. Para pesos y edades inferiores, la dosis empleada es de 0,5 mg. En los dos casos anteriores, la forma habitual de administración es subcutánea o intramuscular. En el caso de la administración intranasal, la dosis es de 3 mg tanto para niños mayores de 4 años como para adultos.¹⁶ Estudios⁸ en niños indican que no hay diferencias en la resolución de la hipoglucemia al usar una dosis intranasal de 2 mg en vez de 3 mg. La semivida del glucagón intranasal es de aproximadamente 38 minutos.¹⁶

El glucagón intranasal en forma de gotas, aerosol, o polvo, es igual de eficaz en la resolución de la hipoglucemia que la administración intramuscular, como puede apreciarse en la figura 6. Sin embargo, esto es así siempre que se emplee un potenciador, ya que el glucagón intranasal no se absorbe sin potenciadores ni tienen ningún efecto.⁸ Los promotores / potenciadores empleados para esta vía son el ácido glicocólico, didecanoil-1-1-alfa-fosfatidil-

colina y betaciclodextrina junto a dodecilfosfocolina. Se ha visto que no existen diferencias en la eficacia al usar diferentes potenciadores, por lo que se supone que no habría diferencias sustanciales en la absorción.⁸ Se considera que este metaanálisis es relevante para este trabajo, ya que ofrece una alternativa igual de eficaz a la inyectada, y una forma de administración menos invasiva. Además, se ha demostrado que a los cuidadores sin formación les supone menores problemas la administración intranasal, y que no necesitarían formación para realizarla.⁸ El principal problema del glucagón en solución es que tiende a formar geles, este problema afecta también a las soluciones intranasales,³⁰ por lo que la formulación intranasal en polvo resulta la más interesante para que el cuidador no tenga que hacer la reconstitución justo antes de su administración.

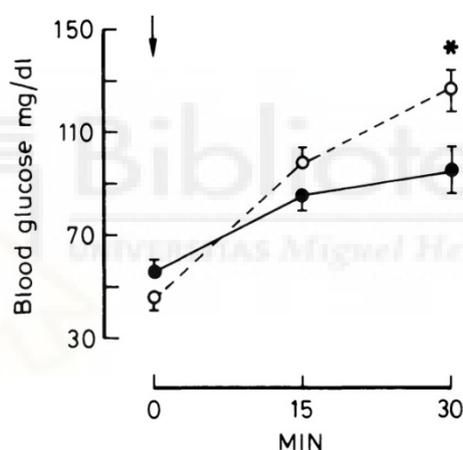


Figura 6. Nivel de glucosa en plasma en pacientes con diabetes tipo 1, después de inyectar glucagón intramuscular (círculos vacíos). Y después de administrar un spray intranasal de glucagón con un potenciador derivado de sales biliares (círculos rellenos). Tomado de Pontiroli et al.²⁹

En la actualidad está comercializado Baqsimi, un medicamento de administración intranasal en polvo de glucagón.¹⁶ Ello supone que las conclusiones de este metaanálisis iban en la dirección correcta. En la propia ficha técnica de Baqsimi, podemos encontrar, que la efectividad de la administración intranasal no es inferior para la resolución de la hipoglucemia frente a la administración intramuscular.¹⁶

Los potenciadores utilizados en Baqsimi son, E459, una betaciclodextrina, y dodecilsfosfocolina.¹⁶ Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos resultantes de la digestión bacteriana de la celulosa. Presentan una superficie externa hidrófila y una interna lipófila, como consecuencia, aumentan la solubilidad y estabilidad de los fármacos.² El posible mecanismo de acción de las ciclodextrinas podría ser la ruptura de la membrana mediante la apertura de las uniones estrechas.⁵ Respecto a dodecilsfosfocolina, se sabe que algunos derivados de fosfolípidos mejoran la absorción y la biodisponibilidad de la mucosa nasal.^{5,18}

Sumatriptán

El metanálisis⁹ incluido compara frente a placebo, la eficacia y efectos secundarios del sumatriptán IN a diferentes dosis y periodo de tiempo. La validez interna se evalúa mediante PRISMA, con diagramas de Funnel plot y prueba de Egger. La validez externa; mediante gráfica Forest, metarregresión y efectos aleatorios y fijos. Se estima que tiene buena calidad metodológica aunque no es muy interesante para el presente trabajo, ya que no compara la vía intranasal con otras vías de administración. De los estudios incluidos en dicho metaanálisis, solo dos analizan sumatriptán en polvo para la vía intranasal (actualmente aprobado en estados unidos bajo el nombre Onzetra Xsail). Los demás usan una solución nasal.

Sumatriptán es un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT1B y 5-HT1D, que participan en la vasoconstricción de vasos sanguíneos cerebrales. Se usa para tratar la migraña. En general, la migraña se caracteriza por una recurrente presentación de crisis de cefalea de carácter pulsátil de intensidad moderada a severa, también pueden manifestarse disfunción vegetativa, como hipersensibilidad a estímulos sensoriales, trastornos digestivos y ansiedad. Dichas crisis suelen durar de 2 a 72 horas. Es una afectación neurológica que puede considerarse una patología o un síntoma.¹⁶ La posología oral en adultos es de 50-100 mg cuando aparecen los primeros

síntomas de cefalea, se puede dar una dosis extra en el caso de que el dolor reaparezca, siempre que hayan pasado más de 2 horas. En la administración nasal en adultos, la dosis habitual es de 20 mg en una sola fosa nasal, en adolescentes mayores de 12 años la dosis es de 10 mg, también en una fosa nasal. La biodisponibilidad oral es de solo el 14%, para el aerosol nasal es del 16%.¹⁶

Inicialmente, sumatriptán se introdujo como inyección subcutánea, aun siendo la vía más efectiva, la alta incidencia de efectos adversos y el escaso cumplimiento del paciente con el uso de las inyecciones justificaron el desarrollo de vías de administración alternativas. La vía oral es la más común, sin embargo, para los pacientes cuya migraña se asocia a náuseas y vómitos no resulta efectiva, ya que puede verse afectada la absorción gastrointestinal. Para las limitaciones de la vía oral, se está empleando una solución para pulverización nasal que permite una absorción dual, nasal e intestinal, creando un pico de concentración plasmática a los 20 min, atribuido a la absorción nasal, y otro más grande a los 90 min, atribuido a la absorción intestinal (figura 7). Cabe destacar, que la tasa de absorción de sumatriptán se asocia con el nivel de eficacia producido. Y el nivel de exposición, tanto máximo como total, con la tolerabilidad.³¹ Aunque, la absorción nasal temprana en aerosol es controvertida.⁹

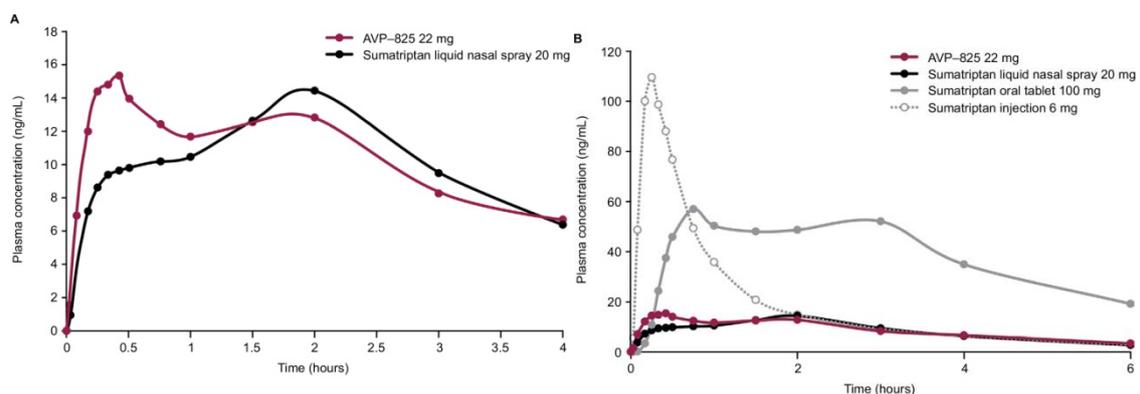


Figura 7. Comparativa de diferentes formulaciones y vías de administración de sumatriptán. AVP-825 es un dispositivo de administración bidireccional de sumatriptán, cabe destacar, que la dosis medida administrada por este dispositivo fue de 16 mg.³¹ Tomado de Tepper et al.¹⁷

El principal problema de las soluciones para pulverización nasal es el hecho de tener pérdidas de dosis al escurrir, tanto por el orificio nasal como por la orofaringe, y su posterior salida o deglución. Después de una pulverización, la gran mayoría de la solución se deposita en el suelo de la cavidad nasal, y como consecuencia tenemos los problemas anteriormente citados. Al depositarse mayoritariamente en la región respiratoria, es de esperar que el principio activo tenga una absorción sistémica al usar una formulación para pulverización, y que la gran mayoría de la dosis se absorba después de ser ingerida, suponiendo los mismos inconvenientes que la absorción oral.¹⁹ Recientemente, algunos ensayos⁹ parecen indicar que la formulación en polvo favorece la absorción, sobre todo la temprana, al aumentar la distribución del fármaco en las fosas nasales y disminuir su aclaramiento. Se sospecha que esta forma en polvo podría acceder directamente a cerebro a través de las ramas del nervio trigémino y olfatorio.⁹ Por el contrario, la formulación líquida deposita el fármaco en la parte no ciliada y para evitar que gotee, el paciente inhala durante la administración, lo que da como resultado que pase a la cavidad bucal.¹⁹

Respecto a las diferencias en dispositivos de administración nasal; la administración líquida de Imigran utiliza una bomba para facilitar la nebulización, en cambio, el dispositivo para la administración nasal bidireccional en polvo (AVP-825), aprovecha la exhalación bucal para la liberación de la formulación. El cierre del paladar blando y la apertura de la válvula nasal durante la administración intranasal de AVP-825 de sumatriptán en polvo, permite la deposición dirigida a lo largo y profundo de la cavidad nasal mientras ayuda a evitar la deposición de sumatriptán en la orofaringe o los pulmones. Este dispositivo evita la compresión obstructiva de los tejidos al crear una sobrepresión positiva dentro de la cavidad nasal. Como consecuencia de todo ello; las partículas de fármaco en polvo emitidas en el flujo de aire ingresan a través de una fosa nasal y se depositan profundamente en toda la cavidad nasal antes de que el aire que libera las partículas salga por la otra fosa nasal en una administración bidireccional¹⁹ (figura 8).

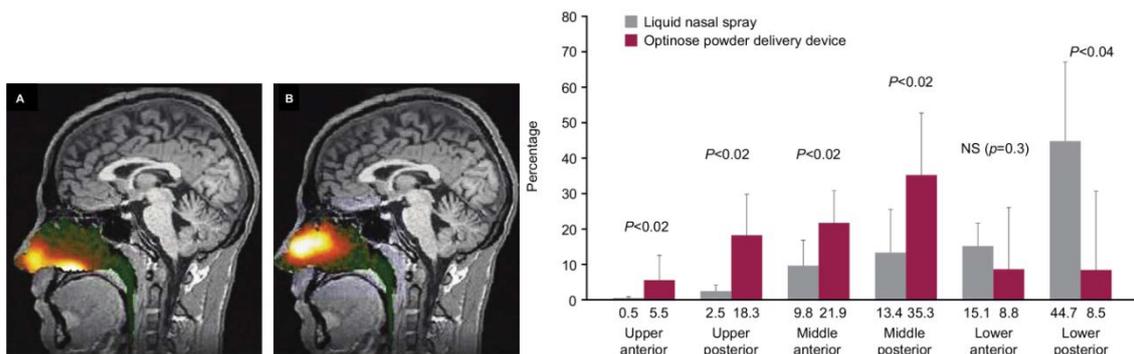


Figura 8. Comparativa deposición aerosol y sistema bidireccional en polvo. Tomado de Tepper et al.¹⁷ Optinose es la marca comercial del dispositivo bidireccional.

Se desconoce si algún excipiente usado en la solución Imigran nasal sirve de potenciador de la absorción. El dispositivo de administración AVP-825 contiene de excipiente hipromelosa, que mejora las propiedades bioadhesivas, el posible mecanismo de acción de las formulaciones mucoadhesivas es aumentar el tiempo de contacto entre el principio activo y la mucosa nasal, y ralentizar el drenaje mucociliar.^{2,3} Se piensa que en las formulaciones en polvo no se vería afectada el área de deposición con el huso de agentes mucoadhesivos.

Lidocaína

El objetivo de este metaanálisis¹⁰ es evaluar la eficacia de la lidocaína intranasal para las migrañas agudas y explorar posibles factores de confusión. Cumple con la normativa PRISMA y también con la de PROSPERO y el protocolo de búsqueda fue publicado en una revista de revisión por pares. Lo que indica que la validez interna se valora correctamente en estos puntos. Sin embargo, al tener menos de 10 estudios, deciden no valorar el sesgo de publicación, por lo que la validez interna general puede verse comprometida. Fueron los propios investigadores los que seleccionaron los posibles estudios que iban a ser incluidos, es bastante probable que exista sesgo de publicación. Por otra parte, los propios autores comentan que existe heterogeneidad significativa, pudiendo afectar a la validez externa. No obstante, la calidad

metodológica se considera correcta por estar presentes todos los elementos. Por otro lado, al ser una posible nueva indicación de la lidocaína resulta interesante para este trabajo.

Lidocaína es un anestésico local tipo amida con una duración intermedia. Actúa estabilizando la membrana neuronal, reduciendo la permeabilidad de esta al sodio, lo que impide la generación y la transmisión del impulso nervioso. Actualmente se usa como anestésico local y epidural.¹⁶ El metaanálisis¹⁰ recuperado estudia una nueva posible indicación, el tratamiento de la migraña aguda. Se piensa que el mecanismo encargado de reducir el dolor en los ataques de migraña es el bloqueo del ganglio esfenopalatino. El ganglio esfenopalatino es un ganglio parasimpático que se encuentra detrás de una capa de mucosa en la cara posteromedial de la cavidad nasal, cuya función es la de regular el flujo de salida parasimpático craneal mediante la liberación de neurotransmisores.^{10,20} La lidocaína intranasal, controla el dolor de la migraña inactivando o desensibilizando los nociceptores intracraneales que contribuyen a la vasodilatación de la vasculatura cerebral.^{10,20} En los estudios incluidos de este metaanálisis¹⁰ las dosis empleadas están en el rango del 2-10%.¹⁰

Un inconveniente de los medicamentos orales es que tienen un inicio tardío de actividad, y pueden no ser apropiados para el uso en el ataque de migraña.¹⁰ Otro inconveniente puede ser que la absorción se vea comprometida en aquellos pacientes que tienen náuseas y/o vómitos.^{9,10} La administración intranasal de principios activos, en este caso, lidocaína, ofrece un inicio rápido, y se plantea como una vía eficaz para el abordaje de los dolores de cabeza.¹⁰ Los resultados de los estudios¹⁰ en el uso de la lidocaína intranasal han sido controvertidos, este metaanálisis¹⁰ esclarece, que el uso concomitante de antieméticos junto al placebo puede ser un factor de confusión importante. Según estudios¹⁰, la proclorperazina intravenosa y la metoclopramida son suficientes para tratar la migraña. De hecho, estos tratamientos se han sugerido como primera línea para el tratamiento de la migraña.¹⁰ Aunque, el mecanismo de los antieméticos no está claro.¹⁰ En un estudio²⁰ que no se usa

antieméticos, la lidocaína intranasal produjo una clara reducción del dolor en tan solo 1 minuto, bajando la puntuación de 7 a 4,50 en la escala EVA, mientras que en el placebo la puntuación osciló de 6.42 a 6.26, siendo esta diferencia significativa desde el primer minuto (figura 9). Cabe destacar, que en este estudio,²⁰ la administración fue mediante un aerosol de lidocaína. Por tanto, esta posible nueva indicación de la lidocaína intranasal se plantea como una alternativa viable a los actuales tratamientos para la migraña, sin embargo, su principal problema es la dificultad de administración en solución, pudiendo solventarse con el uso de aerosoles.

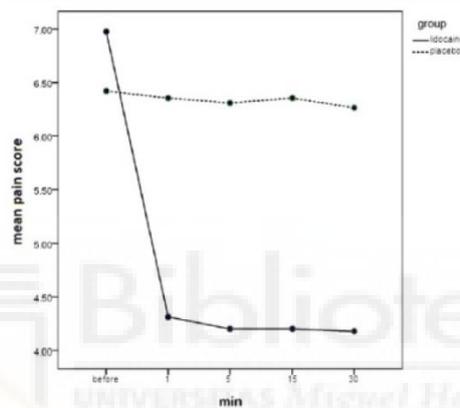


Figura 9. Reducción de dolor en la escala EVA después de la administración de lidocaína intranasal en aerosol al 10%. Tomado de Mohammadkarimi et al.²⁰

La administración de lidocaína en la mayoría de los estudios seleccionados en este metaanálisis¹⁰ se realiza mediante un hisopo lo más cerca posible del ganglio esfenopalatino. Con el paciente preferiblemente en decúbito supino o sentando con el cuello extendido, el hisopo se deja actuar sobre 15 minutos después de ubicarlo en el ganglio.¹⁰ Esta forma puede ser poco efectiva debido a la variabilidad anatómica entre sujetos, la posible pérdida por goteo, y el rechazo por parte del paciente.²¹ Los dispositivos de administración que intentan solventar el problema de la administración son, el SphenoCath²² y el dispositivo MAD. SphenoCath es un dispositivo similar a una jeringa o mini pipeta, con una especie de catéter alargado, que está especialmente diseñado para introducir pequeñas cantidades de líquido en el conducto nasal.²² En cambio, el dispositivo MAD (Nasal Mucosal Atomizer), es una jeringa a la que

se le añade un atomizador para administrar de forma intranasal soluciones en forma de aerosol, si usa un gas a presión para la liberación, o espray si se usa un impulso mecánico para la pulverización. MAD, es usado en los estudios más recientes sobre la lidocaína intranasal dando resultados prometedores para el uso de lidocaína en el tratamiento de migraña.²¹ No se encuentra el uso de lidocaína en polvo para esta posible nueva indicación.

Hasta donde se sabe, se desconoce el uso de potenciadores de la absorción y si aportarían algún tipo de beneficio.

Dexmedetomidina

El abordaje de las posibilidades de administración de este fármaco por vía intranasal ha supuesto la inclusión de 4 metaanálisis sobre la dexmedetomidina, 3 dirigidos a niños^{11,12,13} y 1 para adultos¹⁴. Todos usan dexmedetomidina para la sedación antes de una intervención. Los adultos fueron sometidos a una extracción de las muelas del juicio, en cambio, a los niños se les administró dexmedetomidina antes de procedimientos diagnósticos o cirugías. Los estudios incluidos^{11,12,13,14} compararon la dexmedetomidina, frente a solución salina intranasal, hidrato de cloral oral, midazolam intranasal, oral, y oral junto con comida, clonidina intranasal, desmedetomidina oral, ketamina intranasal y fentanilo intranasal.

Todos los estudios incluyeron la normativa PRISMA, el diagrama y la tabla de los estudios incluidos. Dos de ellos analizaron el sesgo de publicación, sin embargo, uno de ellos tenía menos de 5 estudios incluidos, haciendo que siga habiendo incertidumbre en su interpretación. Los restantes no analizaron este sesgo por incluir menos de 10 estudios o porque al hacer subgrupos, dichos subgrupos tenían menos de 10 estudios. La heterogeneidad fue generalmente alta en los estudios de los niños, pero baja en los de adultos, ya que este metaanálisis¹⁴ valoraba una cosa más concreta, la cirugía del tercer molar mandibular. Al tener una justificación para no analizar el sesgo de publicación y

cumplir con los demás requisitos, se considera que tienen buena calidad metodológica.

Dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos que reduce la liberación de noradrenalina a nivel sináptico. Este efecto simpaticolítico a nivel del locus coeruleus, núcleo noradrenérgico predominante situado en el tronco cerebral, da lugar a una sedación similar al sueño que responde a estímulos. No produce depresión respiratoria. Además, presenta actividad analgésica.¹⁶ Sus efectos cardiovasculares depende de la dosis y de la velocidad de absorción, pudiendo producir; hipertensión en primera instancia, seguido de hipotensión y bradicardia.^{11,13} Actualmente está indicado para la sedación prolongada en UCI y para la sedación en técnicas diagnósticas y quirúrgicas en adultos.¹⁶ Tres metaanálisis^{11,12,13} de este trabajo, valoran el uso de dexmedetomidina intranasal en niños. La dosis más usadas para esta vía de administración son, de 0,5 a 2 microgramos/Kg tanto para adultos como para niños. La biodisponibilidad intranasal oscila en el rango de 40 - 81% según diferentes estudios.^{11,12,13}

La dexmedetomidina es incolora e inodora y no irrita la mucosa nasal.¹⁴ Además, la vía intranasal ofrece un perfil menos invasivo con mejor tasa de aceptación por parte de los pacientes, que la intravenosa. Por otro lado, la canulación intravenosa en niños puede causar problemas psicológicos a largo plazo.^{11,13} La dexmedetomidina intranasal se asocia con un inicio más lento y gradual que la administración intravenosa.²⁴ Aunque la administración intravenosa da como resultado concentraciones plasmáticas máximas mucho más altas y un inicio más temprano, la profundidad de la sedación es similar una vez que ocurre.²⁴ Este principio activo tiene una escasa absorción oral, pero una biodisponibilidad bucal mayor que la intranasal, sin embargo, el uso en niños de la vía bucal puede traer el inconveniente que los niños no cooperen, e ingerir los medicamentos antes de que se haya completado su absorción.²³ Por lo tanto, la dexmedetomidina es una candidata idónea para la administración intranasal.

Los resultados del metaanálisis¹⁴ de la extracción del tercer molar mandibular indican de forma significativa, como era de esperar, que dexmedetomidina intranasal tiene un nivel de sedación superior al placebo. Con una diferencia que empieza a ser significativa a los 20 minutos hasta los 80-90 minutos que deja de serlo, con un pico a los 40 minutos. Cabe destacar, que estos resultados fueron evaluados por un observador y, mediante el índice BIS, que analiza la potencia y frecuencia del electroencefalograma, ambos obtuvieron resultados similares. Por lo tanto, una sola administración intranasal proporciona un buen efecto sedante durante la extracción. El ritmo cardíaco y la presión arterial sistólica fue menor en el grupo de la dexmedetomidina, de 6,68 a 10,82 latidos/min y 7,45 a 10,20 mmHg, respectivamente. En consecuencia, este fármaco debe administrarse con precaución en pacientes con frecuencia cardíaca lenta y presión arterial baja.¹⁴

Un metaanálisis¹³ valora la dexmedetomidina frente al hidrato cloral oral, en este metaanálisis se encuentra que los efectos sedantes de la dexmedetomidina intranasal en niños son superiores al hidrato cloral oral, con una mayor tasa de éxito en la sedación y un tiempo de inicio más corto. El hidrato de cloral es ampliamente utilizado y se considera seguro, sin embargo, presenta mayores efectos secundarios que la dexmedetomidina. Además, su uso en niños mayores de 48 meses no está recomendado por la mayor incidencia en el fracaso de la sedación.¹³ Por todo ello, una alternativa razonable podría ser la dexmedetomidina intranasal.

Un análisis de subgrupos de ensayos se centró en comparar la dexmedetomidina intranasal con la bucal, las puntuaciones de sedación fueron mejores en el grupo intranasal.¹² Seguramente, debido a que el medicamento fue ingerido antes de su completa absorción, ya que la absorción bucal es comparable o superior a la intranasal.²³

En dos metaanálisis^{11,12} se comparó la dexmedetomidina intranasal con midazolam intranasal, encontrando en ambos que no existen diferencias significativas en cuanto a la sedación,^{11,12} aunque la forma en la que se evaluó el grado de sedación fue distinto.

En dos^{11,12} obtuvieron que la dexmedetomidina intranasal no es más eficaz para la sedación que le midazolam oral, u oral junto a comida y zumo.^{11,12} Sin embargo, en uno de ellos se observó que la dexmedetomidina intranasal es más eficaz al momento de la separación de los padres.¹¹ Esto puede ser debido a un inicio más rápido de la actividad farmacológica por la vía intranasal.

La dexmedetomidina intranasal tampoco parece ser más efectiva que la clonidina o la ketamina intranasal.^{11,12}

Aunque la dexmedetomidina intranasal puede no aportar beneficios adicionales a otras premedicaciones, tiene un perfil menor de irritación intranasal y efectos gastrointestinales que otros regímenes de premedicación. Haciendo interesante su uso. No obstante, se tiene que tener en cuenta sus efectos sobre el sistema cardiovascular.^{11,12}

El uso de potenciadores no sería recomendable ya que la dexmedetomidina tiene una buena absorción nasal,^{12,13,23,24} su empleo puede agravar sus efectos secundarios al aumentar la velocidad de absorción. Tampoco resulta interesante el desarrollo de dispositivos de administración ya que la disponibilidad no difiere tanto si se administra en gotas o mediante atomización.²⁴ (figura 10). A la par, que un sistema de administración que mejore la absorción al distribuir de forma más uniforme el medicamento, podría ser contraproducente para este principio activo por lo anteriormente comentado.

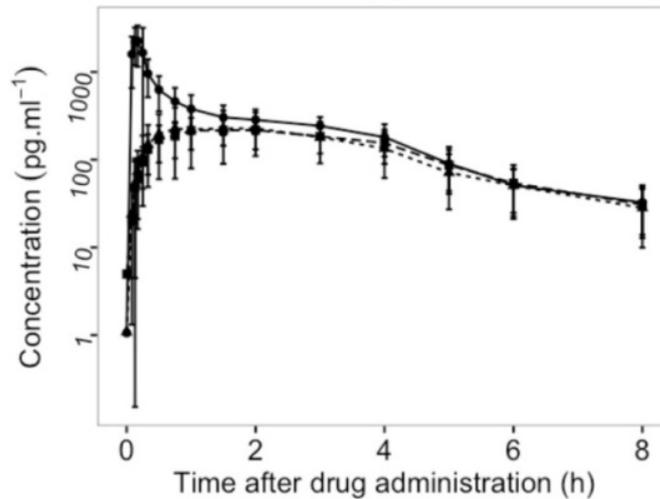


Figura 10. Concentración plasmática después de la administración de dexmedetomidina intravenosa (círculos), atomizador intranasal (cuadrados), e intranasal en gotas (triángulos). Tomado de Li et al.²⁴

Ketamina

Solo se incluye un estudio¹⁵ que use ketamina, en este trabajo se estudia el tratamiento del dolor agudo en niños. Se compara la seguridad y eficacia de la ketamina intranasal, en dosis analgésicas, frente al fentanilo intranasal, en tres periodos de tiempo, 10 a 15 minutos, 30 y 60. Este metaanálisis¹⁵ se rige por la normativa PRISMA, contiene la tabla y el diagrama de los estudios incluidos. Por lo que se considera que la validez interna se evalúa de manera correcta. Por el contrario, al tener 4 estudios no se valora el sesgo de publicación. En cuanto a la validez externa, la heterogeneidad fue baja a moderada para los tiempos de 30 y 60, y alta para el intervalo de 10-15 minutos, ya que los investigadores fusionaron los tiempos de 10 y 15 minutos de los estudios incluidos. Este metaanálisis¹⁵ resulta menos interesante para el objetivo principal de este TFG, por comparar dos principios activos para la misma vía. Por otro lado, tiene buena calidad metodológica.

La mayor parte del mecanismo de acción de la ketamina se le atribuye al bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), produciendo una

disminución de la actividad del glutamato en el cerebro y médula espinal. Por otro lado, la ketamina y sus metabolitos ejercen acción en multitud de sitios, incluidos los receptores opioides. La ketamina se utiliza para el tratamiento de dolor agudo. El dolor agudo se trata de un dolor intenso y generalmente no mantenido. Suele aparecer después de un traumatismo, cirugía, o una enfermedad grave. Normalmente cesan en el momento se cura la lesión a la que va asociado. Esta clase de dolor suele responder bien a analgésicos.¹⁶ Los efectos de la ketamina dependen de la dosis, la analgesia sin sedación ocurre en torno al 10-30 % de la dosis disociativa. La dosis analgésica intranasal más empleada es de 1 mg/kg. Para una dosis intranasal disociativa se tiene que administrar en un rango de 6 a 9 mg/kg.¹⁵ Su tiempo de vida medio es de 2,2 a 3,5 horas.¹⁶ Se estima que la biodisponibilidad de la ketamina intranasal es del 36%.²⁵ Las principales indicaciones actuales son la anestesia local y general.¹⁶ Este estudio valora el uso de ketamina en niños para el tratamiento del dolor agudo en dosis analgésicas. Cabe destacar, que en todos los estudios incluidos en el metaanálisis, los niños recibieron cointervenciones con AINE. Según los investigadores, la proporción de uso de AINE en ambos grupos fue similar.¹⁵

La vía de administración intranasal es una alternativa más eficaz para administrar analgesia y está ganando popularidad debido a su rápido inicio de acción, incomodidad mínima y relativa simplicidad.²⁶

Los dispositivos de administración utilizados son una jeringa a la que se le añade un atomizador. Este dispositivo recuerda al anteriormente descrito, el Nasal Mucosal Atomizer (MAD). En ningún estudio incluido se especifica el uso de potenciadores de la absorción, y si el uso de estos pudiera ser de alguna utilidad.

En la actualidad, los opioides son los indicados como primera línea para la analgesia en niños, pero el uso de estos puede estar desaconsejado en niños con efectos adversos a los opioides, que tienen tolerancia a los mismos, poca sensibilidad genética, o sufren de hipotensión. Además, el uso de opioides puede favorecer la dependencia futura, la adicción, la hiperalgesia opioide, y

pueden contribuir al desarrollo de dolor crónico. Por el contrario, la ketamina amortigua la respuesta al dolor, reduce el dolor de cuerda, y la hiperalgesia opioide, y previene la sensibilización central y el dolor crónico a través de su compleja farmacología.^{26,27}

En este metaanálisis¹⁵ se demuestra que la ketamina intranasal en dosis de analgesia no es inferior para el dolor agudo en ningún rango de tiempo al fentanilo intranasal. Sin embargo, los niños que recibieron ketamina tuvieron el doble de tasa de eventos adversos no graves que el fentanilo. Siendo los más comunes mareos, sabor desagradable y somnolencia.¹⁵ Usando dispositivos de liberación bidireccional en polvo se podría evitar que la formulación escurriera a la orofaringe, y con ello el mal sabor de boca.

LIMITACIONES

El presente trabajo ha intentado abordar las posibilidades que tiene la administración nasal de imponerse a otras vías para los principios activos e indicaciones de los estudios recuperados. Ha sido un problema realizar una búsqueda tan abierta por la gran cantidad de resultados, para reducirlos, se tuvo que añadir filtros y ello ha tenido la consecuencia de que se haya podido dejar algún trabajo interesante sin comentar.

En diciembre de 2021 aparece un nuevo estudio en la búsqueda sistemática que sería interesante haber incluido, no siendo posible su inclusión por una cuestión de tiempo y también, por espacio. El estudio compara la administración intranasal de midazolán frente a benzodiazepinas intravenosas o rectales para el tratamiento de convulsiones en niños. A la conclusión que llegan los investigadores es, que el midazolán intranasal es igualmente eficaz y reduce el tiempo total desde la llegada al hospital y el cese de las convulsiones.²⁸

CONCLUSIONES

1. En general, la calidad metodológica de los metaanálisis es buena, aunque en algunos no se evalúa el sesgo de publicación por tener menos de 10 estudios.
2. Los principios activos y moléculas que presentan mejores características para ser administrados con éxito por la vía intranasal son:
 - Glucagón en polvo; por la facilidad para la administración por cuidadores. Sin embargo, resulta casi 5 veces más caro.
 - Lidocaína en aerosol; permite solventar los problemas de la administración en gotas, y sus efectos se empiezan a notar a los pocos minutos. Es una nueva indicación potencial para la migraña.
 - Dexmedetomidina; en contraste con la intravenosa, por su inicio más gradual, que permite evitar sus efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, y la mayor aceptación por parte del paciente de esta vía. Resulta especialmente interesante para la sedación en niños.
 - Sumatriptán en polvo; en comparación con el aerosol, evita pérdidas y favorece la absorción nasal temprana, y con ello, mejora la tasa de absorción que está relacionada con la eficacia. La absorción temprana también supone una ventaja frente a la oral.
3. Las ventajas que supone la administración intranasal frente a otras vías son: fácil acceso, administración más rápida, acceso directo al SNC, menos invasiva, mejor tolerada, y, generalmente con menos efectos adversos.
4. El uso de potenciadores y dispositivos de administración supone una mejora añadida para la absorción de la mucosa nasal. Los potenciadores aumentan la biodisponibilidad, y los dispositivos favorecen que se distribuya por toda la cavidad nasal, mejorando la absorción al SNC, y reduciendo pérdidas.

La vía intranasal es una alternativa a las vías de administración tradicionales para fármacos con características fisicoquímicas determinadas y en situaciones específicas. Sin embargo, aún queda mucho camino por explorar para esta vía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Illum L. Nasal drug delivery — Recent developments and future prospects. *Journal of Controlled Release*. 2012;161(2):254-63.
2. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration: Focus on opioids. *Pharmacology&Therapeutics*. 2012;134(3):366-79.
3. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:155-70.
4. Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. 2018;195:44-52.
5. Muñoz-Cerdana A, Fernandez-Cervera M, Garcia-Rodriguez JC. Factores que intervienen en el diseño de sistemas de liberación nasal de peptidos y proteínas. *Biotechnologia Aplicada*. 2013;30:79-87.
6. Urrutia G, Bonfill X. Declaracion PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistematicas y metaanalisis. *Med Clin*. 2010;135(11):507-11.
7. Escrig Sos VJ, Lluca Abella JA, Granel Villach L, Bellver Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2021;34(1):44-51.
8. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2020;57:743-9.
9. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences volume*. 2018;39:31-44.
10. Pei-Wen C, Kun-Yi Chen, Chin-Wang H, Chyi-Huey Bai, Chieh-feng C, Yuan-Pin H. Intranasal lidocaine for acute migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2019.

11. Jun JH, Kim KN, Kim JY, Song SM. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* volume. 2017;64:947-61.
12. 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. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;38:33-9.
13. Li L, Zhou J, Yu D, Hao X, Xie Y, Zhu T. Intranasal dexmedetomidine versus oral chloral hydrate for diagnostic procedures sedation in infants and toddlers. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(9):e19001.
14. Liu S, Wang Y, Zhu Y, Yu T, Zhao H. Safety and sedative effect of intranasal dexmedetomidine in mandibular third molars surgery: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:1301-10.
15. Oliveira JE, Silva L, Lee JY, Bellolio F, Homme JL, Anderson JL. Intranasal ketamine for acute pain management in children: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(9):1860-6.
16. BotPlus Web [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2003. [Citado diciembre 2021]. Recuperado a partir de: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
17. Tepper SJ, Johnstone MR. Breath-powered sumatriptan dry nasal powder: an intranasal medication delivery system for acute treatment of migraine. *Med Devices (Auckl)*. 2018;11:147-56.
18. Tiozzo Fasiolo L, Manniello MD, Tratta E, Buttini F, Rossi A, Sonvico F, et al. Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;113:2-17.
19. Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Breath

- Powered Nasal Delivery of Sumatriptan Powder (AVP-825) in the Treatment of Acute Migraine (The TARGET Study). *Headache*. 2015;55(1):88-100.
20. Mohammadkarimi N, Jafari M, Mellat A, Kazemi E, Shirali A. Evaluation of efficacy of intra-nasal lidocaine for headache relief in patients refer to emergency department. *J Res Med Sci*. 2014;19(4): 331-5.
21. Siegler BH, GruB M, Oehler B, KeBler J, Fluhr H, Weis C, et al. Intranasale Lidocainvernebelung als neue und nichtinvasive Therapieoption des Postpunktionskopfschmerzes. *Der Anaesthesist*. 2021;70:392-7.
22. Sphenocath [Internet]. United States: Dolortech LLC; [Citado diciembre 2021]. Recuperado a partir de: <https://sphenocath.com>
23. Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, Kilinc LT, Erol MK. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23(2):134-8.
24. Li A, Yuen VM, Goulay-Dufaÿ S, Sheng Y, JF de pie, Kwok PCL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):960-8.
25. Gaudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Ketamine and Fentanyl for the Relief of Moderate to Severe Pain in Children With Limb Injuries. *Ann Emerg Med*. 2015;65(3):248-54.
26. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(2):140-6.
27. Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR, Hogg M, Dunn C, Templin MA, et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. *Acad Emerg Med*. 2017;24(12):1430-40.
28. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Intranasal midazolam versus intravenous/rectal benzodiazepines for acute seizure control in children: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021;125:108390.

29. Pontiroli AE, Calderara A, Pajetta E, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon as remedy for hypoglycemia. Studies in healthy subjects and type I diabetic patients. *Diabetes Care*. 1989;12(9):604-8.
30. Wilson LM, Castillo JR. Stable Liquid Glucagon: Beyond Emergency Hypoglycemia Rescue. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(4):847-53.
31. Obaidi M, Offman E, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, Mahmoud RA. Improved pharmacokinetics of sumatriptan with Breath Powered™ nasal delivery of sumatriptan powder. *Headache*. 2013;53(8):1323-33.

