

## Escenarios clínicos con el uso de alfa 2-agonistas (dexmedetomidina)

Dra. Carolina Frederico\*

\*Médico Anestesiólogo. Caracas Venezuela.

La dexmedetomidina es un derivado imidazólico muy potente y un agonista alfa-2 adrenérgico altamente selectivo, con propiedades simpaticolíticas, analgésicas, amnésicas y ansiolíticas<sup>(1)</sup>. Su principal característica de «sedación consciente» sin depresión ventilatoria, la convierte en un coadyuvante **útil** en anestesia: sin embargo, a pesar de los amplios beneficios que ofrece en el paciente quirúrgico, se requieren más estudios en los distintos escenarios clínicos que avalen su uso en anestesia. No debemos olvidar el hecho de que la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó su uso en seres humanos en 1999, sólo para sedación y analgesia en las Unidades de Cuidados Intensivos en infusiones de corta duración (< 24 horas)<sup>(2)</sup>.

La afinidad de la dexmedetomidina por los receptores alfa-2/alfa-1 es de 1,620:1, ocho veces más potente que la clonidina. Existen tres tipos de receptores alfa-2: el subtipo A se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central, y, es responsable de los efectos sedantes, analgésicos y simpaticolíticos. El subtipo B se encuentra a nivel de la musculatura lisa vascular periférica y es responsable de la respuesta hipertensiva que se puede presentar en los primeros minutos de la infusión. Y el subtipo C se encuentra en el SNC y es responsable de los efectos ansiolíticos<sup>3</sup>. La activación pre-sináptica de los receptores alfa-2 adrenérgicos en el Locus Cerúleos (modulador del estado de vigilia), inhibe la liberación de noradrenalina y bloquea la neurotransmisión nociceptiva de las vías espinales descendentes<sup>4</sup>. La activación post-sináptica de los receptores alfa-2 agonistas a nivel del SNC, es responsable de la respuesta simpaticolítica (hipotensión y bradicardia).

Desde el punto de vista farmacocinético, la dexmedetomidina presenta una rápida redistribución inicial posterior a la administración intravenosa; su vida media de distribución

alfa ( $t_{1/2\alpha}$ ) es de seis minutos, su vida media de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) es de dos horas, tiene un volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}$ ) de 118 litros. La dexmedetomidina exhibe una cinética lineal cuando se infunde en el rango de dosis de 0.2-0.7 mg/kg/hora por períodos menores a 24 horas<sup>(5)</sup>. Se metaboliza a nivel hepático, y sus metabolitos son eliminados en un 95% por vía renal.

Desde el punto de vista farmacodinámico, los efectos de la dexmedetomidina son dosis dependientes. A nivel hemodinámico, dosis superiores a 1 µg/kg/hora producen hipertensión arterial y bradicardia en las fases iniciales de la infusión<sup>(6)</sup>; estos eventos son más frecuentes cuando se administran las dosis de carga, por lo que, dependiendo de las comorbilidades del paciente y del tipo o duración de la cirugía, esta dosis de carga podría evitarse. A nivel del SNC, ya hemos comentado previamente que, la dexmedetomidina produce sedación, hipnosis, ansiólisis, amnesia y analgesia. En un estudio publicado en año 2000, por Thomas Ebert y colaboradores<sup>(7)</sup>, se demostró que para suprimir adecuadamente la memoria era necesario alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 1.9 ng/mL, para lo cual se requieren dosis superiores a 1.5 µg/kg/hora. Adicionalmente, el hecho de no producir depresión respiratoria a las dosis recomendadas la convierten en un fármaco seguro y de gran utilidad, no sólo en las Unidades de Cuidados Intensivos, sino también, en aquellos casos donde se requiera obtener un nivel de sedación adecuado para garantizar el abordaje de la vía aérea.

Actualmente, existe evidencia *in vivo* e *in vitro*, sobre las propiedades neuroprotectoras de la Dexmedetomidina<sup>(8)</sup>; sin embargo, aún no está claro el mecanismo molecular que explique dichos efectos, se requieren más ensayos clínicos que puedan avalar esta propiedad, que sin duda alguna, podría generar un gran impacto en anestesiología.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Otra de las ventajas que ofrece el uso de la dexmedetomidina como coadyuvante en anestesia, es que disminuye los requerimientos de los agentes anestésicos, ya sean de tipo inhalatorio o intravenosos de un 25 a 30% respectivamente, para lo cual debe ser administrada por lo menos 15 a 20 minutos previa inducción anestésica, a las dosis recomendadas.

Las dosis de dexmedetomidina las ajustaremos de acuerdo al escenario clínico y al tipo de paciente. Hay estudios que reportan que, en los pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 1 y 7 años, una dosis de carga de 1 µg/kg, seguida de una infusión entre 0.5 y 0.7 µg/kg/hora, es suficiente para alcanzar niveles adecuados de sedación en procedimientos radiológicos, como es el caso de la resonancia magnética<sup>(9)</sup>. En los adultos, las dosis de sedación se encuentran entre 0.1 y 0.7 µg/kg/hora, teniendo en cuenta que las infusiones deben hacerse lentamente y usando dispositivos de perfusión controlados manualmente. Este alfa-2 agonista muestra un perfil ideal para ser usado en sedaciones fuera del área quirúrgica.

Estudios reportan que la dexmedetomidina ofrece grandes beneficios en anestesia cardiovascular y en neuroanestesia. En un estudio realizado a 30 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 1 y 6 años, sometidos a cirugía cardíaca, para corrección de cardiopatías congénitas, se demostró que, dosis de carga de 0.5 µg/kg, seguido de perfusiones de 0.5 µg/kg/hora, atenúan la respuesta hemodinámica y neuroendocrina frente al estrés quirúrgico. Otros reportes demuestran que el uso de la dexmedetomidina reduce la morbilidad durante y después de la cirugía cardíaca, al disminuir la incidencia de isquemia cardíaca<sup>(10)</sup>.

Hoy día, en algunos casos neuroquirúrgicos, por ejemplo, aquellas cirugías para el tratamiento del Parkinson, se requiere implantar electrodos para la estimulación cerebral profunda, muy cercanos al área de Broca y Wernicke; la ventaja de usar dexmedetomidina es que este alfa-2 agonista no interfiere con la actividad electrofisiológica, permitiendo la lectura adecuada del mapeo cerebral durante la colocación del electrodo en las craneotomías con el paciente despierto<sup>(11)</sup>. En estos casos, el uso de benzodiazepinas no está indicado. En las laminectomías, el uso dexmedetomidina como coadyuvante en TIVA con propofol-fentanilo o propofol-remifentanilo, a una dosis de perfusión de 0.2 µg/kg/hora, muestra gran estabilidad

hemodinámica, así como también, tiempos de extubación y recuperación similares a otras técnicas anestésicas<sup>(12)</sup>.

En las Unidades de Cuidados Intensivos, este alfa-2 agonista sigue ofreciendo grandes ventajas, ya que permite mantener niveles de sedación adecuados; además, se ha demostrado que disminuye los requerimientos de morfina en el postoperatorio. Adicionalmente, es muy útil en los protocolos de extubación en estos pacientes. La limitante es que la duración de la infusión no debe superar las 24 horas.

Otros procedimientos en los que la dexmedetomidina resulta beneficiosa es en aquellos casos donde se requiera realizar intubaciones con el paciente despierto, ya que, además de la sedación consciente, es un excelente antisialagogo.

Recientemente se ha incrementado el uso de la dexmedetomidina como coadyuvante en anestesia para cirugía bariátrica. En un estudio retrospectivo con 73 obesos mórbidos, se demostró la eficacia de la dexmedetomidina como coadyuvante en anestesia total intravenosa con propofol y alfentanilo, al disminuir el consumo total de fármacos, y brindando estabilidad cardiovascular<sup>(13)</sup>. En 2008, Tufanogullari<sup>(14)</sup> y su grupo, en un estudio que incluía a 80 obesos mórbidos, concluye que las perfusiones de 0.2 µg/kg/hora de dexmedetomidina como coadyuvante en anestesia general con desflurano para cirugía bariátrica, presentaron menos efectos adversos cardiovasculares. Dosis de carga de 0.5 µg/kg por 10 minutos, seguida de un infusión de 0.4 µg/kg/hora son suficientes para disminuir los requerimientos de agentes halogenados, atenuando el incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se utiliza en sustitución del fentanilo<sup>(15)</sup>.

El uso de la dexmedetomidina como agente único en anestesia sigue siendo muy controversial. En anestesia total intravenosa, los beneficios que ofrece este alfa-2 agonista, se hacen evidentes cuando se utiliza como coadyuvante de infusiones con propofol-remifentanilo o propofol-fentanilo. La combinación de un hipnótico, un opioide y un alfa-2 agonista como la dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA) puede resultar muy ventajoso para el paciente, siempre y cuando tengamos presente que los efectos de estos tres agentes anestésicos intravenosos pueden potenciarse y producir gran inestabilidad hemodinámica cuando las titulaciones de los fármacos no se hacen de manera adecuada.

## REFERENCIAS

1. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):118-133.
2. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the Intensive Care Unit. *Anaesthesia.* 1999;54:1136-1142.
3. Hunte JC, Fontana DJ, Hedley IR, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the anticonceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1339-1344.
4. Jones MEP, Maze M. Can we characterize the central nervous system actions of alpha2-adrenergic agonists? *British Journal of Anaesthesia.* 2001;86(1):1-3.
5. Yazbek-karam VG, Aouad M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *MEJ Anesth.* 2006;18(6):1043-1058.
6. Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J.* 2008;76:335-339.
7. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382-394.

8. Daqing MA, Rajakumaraswamy N, Maze M. 2-adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *British Medical*. 2005;71:77-92.
9. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth*. 2005;94:821-824.
10. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003;114:742-752.
11. Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:537-543.
12. García B, Rodríguez L, Salazar PF, Venegas S. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). *Rev Colomb Anesthesiol*. 2011;39:514-526.
13. Piccinini L, Andrade DT, Malheiros CA, Montoya W, Guaratini A, Vieira J. Uso de dexmedetomidina en pacientes obesos mórbidos sometidos a gastroplastía: estabilidad cardiovascular y consumo de anestésicos venosos. Estudio retrospectivo. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(2):68-73.
14. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008;106:1741-1748.
15. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fenanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18:24-28.

www.medigraphic.org.mx