

Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual

Dr. Orlando Carrillo-Torres,* Dra. María Guadalupe Pliego-Sánchez,*
Dra. Marfa Mónica Gallegos-Allier,* Dra. Lourdes Carmen Santacruz-Martínez*

* Departamento de Anestesiología. Hospital General de México.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Orlando Carrillo Torres
Calle Jardín Núm. 12,
Col. Belisario Domínguez XV,
Delegación Tlalpan, México, D.F.
Tel: (55) 24 42 20 56
E-mail: orlo_78@hotmail.com

Recibido para publicación: 10-09-13.
Aceptado para publicación: 30-10-13.

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

RESUMEN

En los últimos años se han creado fármacos para lograr una adecuada sedación y analgesia en los pacientes antes, durante y después de las intervenciones médicas. Entre estos medicamentos se encuentra la dexmedetomidina, un fármaco altamente selectivo a los receptores alfa-2, que logra, en dosificación adecuada, analgesia, sedación y simpaticolisis sin efectos adversos importantes. Este fármaco se ha utilizado ampliamente en la terapia intensiva, para lo cual fue ideado, pero también se ha utilizado para diversos procedimientos anestesiológicos, ya sean en generales y regionales, así como para sedaciones superficiales y profundas, tanto en los adultos como en la población pediátrica. En esta revisión se abarcarán las generalidades de la dexmedetomidina, así como su uso en las diferentes especialidades hasta el día de hoy.

Palabras clave: Alfa-2 agonista, dexmedetomidina, sedación, analgesia.

SUMMARY

In recent years, drugs have been developed to achieve adequate sedation and analgesia in patients before, during and after medical procedures. Among these is dexmedetomidine, a highly selective alpha-2 drug that achieves, in adequate dosage, analgesia, sedation and sympatholysis without major adverse effects. This drug has been used extensively in intensive care, for which it was designed, but also for various anesthesiological procedures in general and regional anesthesia, as well as superficial and deep sedation in adults and in pediatric populations. In this review we will cover the generalities of dexmedetomidine and its uses in different specialties to date.

Key words: Alpha-2 agonist, dexmedetomidine, sedation, analgesia.

Existe evidencia de que múltiples fármacos tienen la capacidad de brindar un efecto analgésico preventivo, entre ellos se mencionan los agonistas alfa-2 adrenérgicos clonidina y dexmedetomidina, destacándose esta última por su selectividad sobre los receptores alfa-2 respecto a los alfa-1 (1,600:1), y con selectividad alfa-2 comparada con la clonidina de 300:1^(1,2).

AGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos α-2 (o adrenoreceptores) son receptores transmembrana que están compuestos por las proteínas-G

excitables que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares, los cuales pueden ser mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos; éstos actúan al reducir la entrada de calcio en las terminales del nervio. El receptor adrenérgico α-2 consiste en tres isoreceptores: α-2a, α-2b y α-2c, que se ligan a agonistas y antagonistas α-2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70 a 75%⁽³⁾.

La activación alfa-2 adrenérgica constituye una parte esencial en la red intrínseca de control del dolor en el sistema nervioso central. Éste se encuentra densamente distribuido en

la sustancia gelatinosa del asta dorsal de los seres humanos y se cree que es el principal sitio de acción en el que se producen efectos analgésicos. Los receptores adrenérgicos involucrados en la analgesia son los tipos alfa-2a y alfa-2c, ambos con localización en las terminales nerviosas aferentes primarias de las fibras C y en algunas áreas de la médula espinal, tales como el asta dorsal superficial. La médula espinal contiene niveles insignificantes de receptores alfa-2b adrenérgicos⁽⁴⁾, éstos parecen estar ubicados tanto a nivel presináptico, postsináptico y extrasináptico; se han encontrado en las plaquetas, hígado, páncreas, riñones y ojos. El agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpaticolisis, neuroprotección e inhibición de secreción de la insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial⁽³⁾.

Las respuestas fisiológicas reguladas por los receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal inhibe la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos a la estimulación de los receptores α -2 incluyen la disminución de la salivación, la secreción y la motilidad gástrica, así como la inhibición de la renina y mayor filtrado glomerular; también mayor secreción de sodio y agua renal y menor presión intraocular, además de una disminución en la secreción de la insulina desde el páncreas⁽³⁾.

Los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos producen sedación, ansiolisis e hipnosis, además de analgesia y simpaticolisis; estos medicamentos componen una generación de fármacos que se acoplan a los receptores adrenérgicos alfa-2, y a partir de esta unión conciben modificaciones moleculares en las células diana que los contienen, engendrando una extensa gradación de efectos^(5,6).

La sedación e hipnosis se originan gracias al efecto que ejercen en los receptores del *locus ceruleus*, al aumentar la liberación GABAérgica. También parecen inhibir el paso de calcio por los canales de calcio tipo L y P y facilitan el paso a través de los canales de calcio dependientes de voltaje y la analgesia a través de los receptores alfa-2 situados tanto en el *locus ceruleus* como en la médula espinal^(4,7).

Su acción se puede revertir con facilidad por los antagonistas alfa-2 adrenérgicos⁽⁸⁾. Al igual que los receptores adrenérgicos, los alfa-2 agonistas producen tolerancia después de la administración prolongada⁽⁷⁾.

DEXMEDETOMIDINA

Farmacocinética

La dexmedetomidina fue introducida en la práctica clínica por aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamen-

tos (FDA, por sus siglas en inglés) en diciembre de 1999 como un sedante intravenoso de corta duración para la sedación en las unidades de cuidados intensivos y, posteriormente, se le atribuyeron propiedades analgésicas, por lo que varios estudios han investigado su uso como adyuvante analgésico sistémico, sobre todo en el perioperatorio temprano⁽⁹⁻¹¹⁾.

Es un agonista extremadamente selectivo del adreno-receptor alfa-2 (1,600 veces mayor para el receptor alfa-2 que para el receptor alfa-1), por lo cual posee propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, simpaticolíticas y analgésicas⁽¹¹⁻¹⁵⁾; presenta una estructura imidazólica común a los agonistas alfa-2 adrenérgicos y farmacológicamente constituye la forma activa del dextroenantiómero de la medetomidina, un analgésico y sedante utilizado en medicina veterinaria que a su vez es producto de la metilación de la etomidina⁽⁵⁾.

El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil) etil]-1H-imidazol monoclорhidrato. Su peso molecular es de 236.7 y su fórmula es $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ (Figura 1).

El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco con un punto de fusión de 157 °C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico que causa precipitación en presencia de hidróxido sódico. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200 µg/mL en suero salino 0.9%) y conservado a temperatura ambiente (25 °C), no se observa que se produzca una disminución significativa en su actividad, un incremento en su degradación durante un período prolongado de tiempo (5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 a 5 años, 25 o 35 °C)^(3,16).

Media la dexmedetomidina sus efectos a través de la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenilciclasa, al reducir la concentración de 3'-5' adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Aunque la inhibición de la adenilciclasa sería un efecto casi

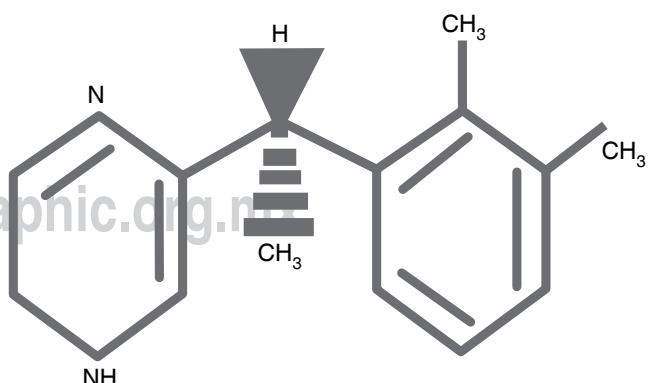


Figura 1. Estructura química de la dexmedetomidina.

universal de la estimulación del receptor α_2 , el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados; se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para detallarlos, entre los que se encuentran:

- La apertura de canales de calcio dependientes del voltaje.
- El aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas.
- La apertura de diferentes tipos de canales de potasio hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal⁽³⁾.

A dosis sedantes, disminuye de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso. A nivel de los receptores, ejerce su acción hipnótico-sedante; a nivel del *locus ceruleus* mediante su unión a los receptores α_2a de este grupo celular, provoca una disminución dosis-dependiente de la liberación de noradrenalina, disminuye a su vez la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño⁽³⁾.

La absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial. Por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, apreciándose un efecto sedante entre una y dos horas después de su administración⁽³⁾.

Después de su infusión intravenosa, la dexmedetomidina tiene una fase rápida de distribución, con una vida media de unos seis minutos, vida media de eliminación terminal de aproximadamente dos horas con aclaramiento de 39 litros por hora. El volumen de distribución en estado estable es de 118 litros aproximadamente^(3,17). Ésta sufre una amplia biotransformación en el hígado; se excreta por la orina (95%) y materia fecal (5%). Los principales metabolitos excretados son los N-glucuronatos (G-DEX-1 y G DEX-2) y el N-metil-O-glucuronato. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de aproximadamente dos horas⁽³⁾. Ejerce un profundo efecto en los parámetros cardiovasculares, a altas dosis provoca una marcada vasoconstricción, demostrando una farmacocinética no lineal; administrada dentro de un rango terapéutico de 0.5-1 ng/mL, los parámetros farmacocinéticos no se alteran por edad, peso, ni enfermedad crónica como la insuficiencia renal⁽¹⁷⁾.

Cuando se utiliza en forma intramuscular, la concentración plasmática máxima se alcanza de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas y un aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 L/h/kg; volumen aparente de

distribución de 2.1 a 2.6 L/kg. La relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las variables farmacodinámicas estudiadas (nivel de vigilancia, presiones sanguíneas y niveles plasmáticos de norepinefrina) fueron consistentes con un modelo farmacodinámico lineal⁽¹⁸⁾.

La farmacocinética de la dexmedetomidina en los niños es predecible, con una vida media final de 1.8 horas, con una disminución de la respuesta hemodinámica al incremento de la dosis de dexmedetomidina^(3,14,19).

Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, con un volumen de distribución de 300 litros, con una amplia distribución tisular y cinética tricompartimental^(3,17).

El porcentaje de unión a proteínas promedio de la dexmedetomidina es del 93.7%, uniéndose principalmente a la seroalbúmina y α_1 -glicoproteína ácida. El sexo y la insuficiencia renal no inciden sobre la unión proteica. En los pacientes con insuficiencia hepática se pueden presentar alteraciones en la unión, que se traducen en valores de depuración más bajos. El metabolismo es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación⁽³⁾.

La dexmedetomidina es eliminada por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. La presencia de varios fármacos de uso habitual en terapia intensiva (por ejemplo, fentanil, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína) prácticamente no incide sobre la unión de la dexmedetomidina a las proteínas plasmáticas, tampoco altera significativamente la unión proteica de otros fármacos (por ejemplo, fenitoína, ibuprofeno, warfarina, propanolol, teofilina y digoxina)⁽³⁾.

La depuración total de la dexmedetomidina en el organismo se calcula en 39 L/h (0.54 L/h/kg). La conversión quiral de dexmedetomidina a su levo-enantiómero es mínima y carece de importancia clínica⁽³⁾.

Farmacodinamia

Renal: induce diuresis, posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales⁽³⁾.

Pancreático: la estimulación de los receptores α_2 localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provoca al disminuir la secreción de la insulina⁽³⁾.

Secrección gástrica: se disminuye por la activación de los α_2 adrenorreceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal⁽³⁾.

Ojos: desciende la presión intraocular al disminuir la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos⁽³⁾.

Antisialogogo: la disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetil-

colina, por lo que se ha utilizado para disminuir la secreción de saliva en situaciones como durante la intubación con fibra óptica, resulta exitosa sin cambios en la saturación arterial o aumento del dióxido de carbono corriente⁽²⁰⁾.

Respiratorio: los efectos ventilatorios de los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. La dexmedetomidina a concentraciones que producen una sedación considerable, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO₂, ya que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnica; los efectos sobre la respiración son explicados por el estado de sueño inducido al actuar sobre el *locus ceruleus*. Los cambios en la ventilación parecen similares a los observados durante el sueño normal y son ante todo un descenso del volumen corriente, con un escaso cambio en la frecuencia respiratoria^(21,22).

La dexmedetomidina puede ser un complemento útil anestésico para los pacientes que son susceptibles a la depresión respiratoria inducida por los narcóticos⁽²¹⁾.

En los pacientes sometidos a sedación intravenosa con dexmedetomidina y anestésico tópico orofaríngeo para intubación con fibroscopio óptico no se observan cambios en saturación con éxito al procedimiento y ningún paciente tuvo evidencias de depresión respiratoria por el dióxido de carbono⁽²⁰⁾.

Se ha utilizado con éxito para procedimientos de laringoscopía directa y broncoscopía en niños con necesidad de ventilación espontánea por predictores de dificultad a la ventilación⁽²³⁾.

Cardiovascular: la incidencia de isquemia miocárdica en los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía no cardíaca es cercana al 40% durante el perioperatorio. La incidencia de infarto al miocardio y la muerte en cirugía no cardíaca oscila entre el 1 y 5%. La cardioprotección conferida por la dexmedetomidina está mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observadas durante su uso evitan el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico^(24,25).

Entre los efectos adversos cardiovasculares se incluyen episodios ocasionales de bradicardia con informes poco frecuentes de pausa sinusal o paro cardíaco. La hipotensión también se ha informado, así como la hipertensión (producida por vasoconstricción generalizada, debido a agonismo alfa 2B). Aunque la dexmedetomidina no tiene efectos directos sobre la fibra miocárdica, la disminución del gasto cardíaco puede deberse a cambios en la frecuencia cardíaca o al aumento de la postcarga⁽²²⁾.

El ascenso inicial de la presión arterial tras su administración se debe al estímulo de los receptores α_2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca reflejo debido a la estimulación de los barorreceptores por depresión simpática de origen central, manteniendo el tono vagal sin oposición. También puede deberse a una reducción presináptica de la liberación de nora-

drenalina o a un efecto vagomimético directo. La hipotensión que sigue a la hipertensión inicial es atribuida a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de los receptores α_2 y supresión de la descarga de los nervios simpáticos⁽¹⁷⁾.

La mayor preocupación en su utilización es la potencial depresión cardiovascular (se ha reportado hasta un 5% de pacientes que pueden presentar bradicardia con disminución de 30% de cifras basales), que puede ser particularmente pronunciada en los pacientes con aumento del tono vagal, accesos de tos, hipoxemia o aquellos que utilizan fármacos que disminuyen el tono simpático, como los betabloqueadores. Por tanto, dada la propensión a hipotensión y/o bradicardia, es importante determinar el flujo que maximiza el ahorro en el uso de anestésicos y analgésicos, minimizando la aparición de efectos cardiovasculares adversos. En la cirugía cardíaca se observó reducción en la isquemia y mantenimiento del doble producto cardíaco dentro de las metas, disminuyendo la probabilidad de infarto al miocardio y por ende aumento en la morbilidad^(26,27). Se ha comprobado que la omisión de la dosis de carga evita efectos hemodinámicos indeseables sin comprometer la sedación y la analgesia⁽²⁸⁾, y también se han documentado efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y tensión arterial al administrar la dosis de bolo durante 20 minutos o más⁽¹⁰⁾. El uso perioperatorio de la dexmedetomidina se asocia con una incidencia significativamente disminuida de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, sin efectos adversos significativos⁽²⁹⁾.

La dosis inicial a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 minutos de dexmedetomidina disminuye catecolaminas entre 45 y 76%; esta supresión de catecolaminas persiste en las perfusiones posteriores. El aumento de concentraciones de la dexmedetomidina aumenta de forma progresiva la sedación y analgesia, va disminuyendo la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco⁽¹⁶⁾.

La frecuencia cardíaca, la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas disminuyen durante la infusión de dexmedetomidina. Ésta continúa atenuando la actividad simpática durante el postoperatorio inmediato⁽¹⁵⁾.

En la población pediátrica la dexmedetomidina es eficaz en el control de las taquiarritmias supraventricular y funcional⁽²²⁾. Aunque causa fluctuaciones en frecuencia cardíaca y presión arterial que no son dependientes de la edad, no son clínicamente significativas para la mayoría de los niños y se relacionan sobre todo con las dosis mayores a las recomendadas o administradas rápidamente^(22,30). Al administrar por vía oral se presentan efectos hemodinámicos y ventilatorios mínimos, ofreciendo un volumen de administración pequeño e insípido⁽³¹⁾.

Se ha medido la función del nodo sinusal y se ha encontrado afectación con el uso de la dexmedetomidina, evidenciada por un aumento en la longitud del ciclo sinusal y tiempo de recuperación del nódulo sinusal. La función del nódulo auriculoventricular también se deprime, como lo demuestra la prolongación en el ciclo Wenckebach y la prolongación del intervalo PR⁽³²⁾.

En dosis de 2 mg/kg vía oral produce un efecto hipotensor alrededor de las tres horas y de disminución de frecuencia cardíaca a los 45 minutos posteriores a la administración del medicamento, en comparación con la vía intravenosa, que se produce alrededor de los primeros 10 minutos⁽³³⁾.

Ginecología: la combinación de la dexmedetomidina con otros agentes anestésicos produce una anestesia más equilibrada con una disminución significativa en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios después de la cirugía ginecológica⁽³⁴⁾.

Neurología: produce un estado analgésico y amnésico seguro y aceptable para procedimientos como mapeos cerebrales o pruebas neurofisiológicas⁽³⁵⁾. Además, provee de acción neuroprotectora durante los períodos de isquemia⁽²²⁾.

Atenua el deterioro neurocognitivo postanestésico, caracterizado principalmente por delirio y agitación. En procedimientos neuroquirúrgicos —incluyendo las endoscopías, craneotomías de pequeño tamaño, intervenciones estereotácticas y obtención de imágenes durante la cirugía— tiene el beneficio de disminuir la presión intracranal⁽³⁵⁻³⁷⁾. Además, produce sedación cuando el paciente necesita mantenerse despierto, como en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson, implante de electrodos, tratamiento quirúrgico de epilepsia y cirugías cercanas a las áreas del habla de Broca y de Wernicke^(36,37).

En estudios con animales se observó que atenúa la lesión inducida por isoflurano en el cerebro en desarrollo, proporcionando protección neurocognitiva⁽³⁸⁾.

Comparado con el midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía superficial, 2.5 µg/kg IM de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0.7 µg/kg IM de midazolam, con menor trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada⁽²²⁾.

Efecto sedante: en otras épocas, la sedación no solía asociarse con calma y relajación, sino con un estado de estupor e, incluso, de anestesia. En la actualidad brinda un beneficio en anestesiología y, en especial importancia, para quienes se encuentran en el ámbito de la terapia intensiva, donde los pacientes pueden estar propensos a la agitación por diversas causas psíquicas o físicas⁽³⁹⁾.

La sedación puede aliviar la inquietud o la agitación del paciente, disminuyendo la ansiedad, la cual puede causar o re alimentar la agitación^(40,41). Lo ideal es administrar sedación en niveles que produzcan comodidad en el paciente y conserven su capacidad de respuesta, es decir, que al estímulo responda orientado y comunicativo. Cuando la sedación se acompaña de esta condición, permite que el paciente colabore y cumpla mejor con las instrucciones del equipo tratante, con conocimiento sobre su estado subjetivo y expresión de sus necesidades a través de viva voz, con gesticulaciones o el movimiento de extremidades⁽⁴²⁾.

Presenta adecuado perfil de seguridad para hipotensión y bradicardia, con disminución de benzodiacepinas, propofol y otros

sedantes. La población tratada con cirugía bariátrica también se beneficia con aplicación de dexmedetomidina debido a la producción de adecuada sedación y menor incidencia de depresión respiratoria en comparación con la administración de opioides⁽⁴³⁾.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobre sedación, ya que puede causar depresión respiratoria, dificultades para la extubación, estrés psíquico, trastornos metabólicos y depresión inmunológica. En el extremo opuesto, la sedación insuficiente puede causar desorientación, estrés y agitación, hipertensión, taquicardia e hiperventilación⁽⁴³⁾.

En la población pediátrica se ha administrado vía intranasal, produciendo una sedación mayor que con midazolam oral con una similar cooperación, siendo esta vía efectiva, bien tolerada y conveniente⁽⁴⁴⁾. La dexmedetomidina vía oral comparada con el midazolam oral no provoca diferencias significativas entre los niveles de sedación pre- y postanestésico. Aunque el inicio de la sedación es más rápido con midazolam; con dexmedetomidina se logran menores puntajes de dolor, agitación, vómitos y temblores en el período postoperatorio inmediato; además, la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca se mantuvieron más estables durante los períodos intra- y postoperatorios⁽⁴⁴⁾.

Existen estudios en donde se ha confirmado la utilidad para la sedación en niños que son llevados a procedimientos como resonancia magnética o tomografía computada, en los que los niveles de sedación fueron óptimos sin presencia de efectos adversos^(45,46), en intervenciones invasivas, como colocación de catéteres o férulas⁽⁴⁷⁾, al igual que en procedimientos de anestesia regional⁽⁴⁸⁾.

Efecto analgésico: la analgesia para control del dolor es factor clave, ya que en los cuadros críticos aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad⁽⁴⁹⁾. El dolor tiene efectos psíquicos y físicos, como el temor, la ansiedad y los trastornos del sueño⁽⁵⁰⁾.

La respuesta analgésica a la administración de dexmedetomidina parece producirse a nivel de la neurona de la raíz dorsal, donde los agonistas alfa 2 bloquean la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva. Se considera que estos efectos analgésicos aparecen gracias a su mecanismo de acción sobre la proteína G inhibitoria sensible a la toxina del pertussis, que incrementa la conductancia a través de los canales del potasio.

También está mediada por la activación de las vías inhibitorias descendentes, gracias al bloqueo de los receptores del aspartato y glutamato. De esta forma, se puede atenuar la hiperexcitabilidad espinal, lo que ejerce un verdadero efecto preventivo al dolor^(49,50). Dicho de otro modo, su acción analgésica es debida a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores alfa-2 adrenérgicos⁽⁸⁾.

La adición de dexmedetomidina a morfina IV produce analgesia superior que con morfina únicamente con menor náusea; carecía de sedación adicional y cambios hemodinámicos propios de la dexmedetomidina⁽⁵¹⁾.

Anestesiología: una de las propiedades farmacológicas de los α_2 agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico⁽⁵²⁾. Esto podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los α_2 agonistas. Se ha demostrado que la aplicación de un bolo intravenoso de 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguida o no de infusión continua, causa una reducción significativa de analgésicos trans- y postoperatorios en adultos y en niños^(39,41). En la población pediátrica su alta biodisponibilidad por diferentes vías no invasivas, como la oral o intranasal, la convierten en una excelente opción para aplicación por vía enteral. Tiene la ventaja de disminuir los requerimientos tanto anestésicos como de analgésicos opioides durante las primeras horas luego de su infusión^(24,54). Además de un efecto ahorrador de analgésico observado en el postoperatorio, por lo general dura hasta 24 horas después de su aplicación, acompañado de propiedades ansiolíticas y sedantes⁽²⁶⁾.

Independientemente de la dosis utilizada, la dexmedetomidina en infusión ha mostrado un ahorro significativo en la necesidad de analgésicos opioides y antieméticos, disminuyendo, al parecer por este mismo mecanismo, el tiempo de estancia en la sala de recuperación y disminuyendo la tasa de infusión de propofol para la sedación^(48,55), atenuando significativamente el dolor postoperatorio sin causar depresión respiratoria, inclusive en los pacientes con obesidad mórbida⁽⁵⁶⁾. Esto constituye un gran beneficio, sobre todo en el manejo de los pacientes que consumen opioides de manera crónica (adictos o con dolor crónico), los cuales siempre han sido un desafío debido a su bajo umbral al dolor, tolerancia farmacológica por inducción enzimática y el riesgo de presentar un síndrome de abstinencia⁽⁵⁶⁾.

Por otro lado, los pacientes que reciben dexmedetomidina recuerdan de manera más agradable su estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI)⁽⁵⁷⁾.

Se ha utilizado, al igual que los bloqueadores de receptores de NMDA, para evitar la hiperalgesia postoperatoria⁽⁹⁾.

Se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los α_2 agonistas, diferente del receptor presináptico auto-inhibidor de las vías noradrenérgicas que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles^(16,53,58,59).

La administración sistémica (pre-, intra- y postoperatoria) está asociada con una potenciación útil de ambos analgésicos sistémicos, en particular los opioides, y el bloqueo sensorial anestésico local en rutas neuroaxial y perineural⁽⁶⁰⁾.

Unidad de cuidados intensivos: el uso de la dexmedetomidina impide la agitación postoperatoria después de la anestesia general y en la unidad de tratamiento intensivo⁽²⁹⁾.

La dexmedetomidina acorta el tiempo de extubación y disminuye la permanencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽⁶¹⁾. En infusión, comparada con loracepam en el ámbito

de terapia intensiva, resulta menor mortalidad, menor delirio o coma y mayor tiempo sedado⁽⁶²⁾.

Diversos ensayos clínicos sugieren que dexmedetomidina es eficaz para el tratamiento del delirio en la UCI, comparable al haloperidol y benzodiacepinas; además de unirse a los receptores de imidazolina, que desempeñan un papel importante para el control de la presión arterial, neuroprotección y memoria⁽²³⁾.

En la UTI no es adecuada para la sedación profunda a largo plazo (RASS-4 o menos). Al parecer, no tiene efecto sobre la duración de la estancia en UCI. Sobre otros resultados clínicos relevantes, como la duración de la ventilación mecánica, aún debe ser mejor evaluada⁽⁶⁴⁾.

La sedación postoperatoria con dexmedetomidina se asoció con tasas significativamente más bajas de delirio postoperatorio, produciendo un despertar más rápido y reducción de costos de atención^(63,65,66).

La dexmedetomidina para pacientes con dolor de difícil control: en los últimos años se han utilizado diversos medicamentos para el control de dolor en los pacientes que no logran una adecuada analgesia aun con dosis elevadas de opiáceos y AINEs y, entre ellos, la dexmedetomidina ha resultado un fármaco prometedor^(57,67-69).

En la médula espinal, los alfa-2 adrenérgicos causan analgesia al dolor neuropático mediante la estimulación de la liberación de acetilcolina. Los alfa-2 adrenérgicos, la clonidina vía epidural, la gabapentina y los inhibidores de la recaptación de las monoaminas vía oral fueron aprobados para tratar el dolor neuropático crónico. Estos fármacos comparten un mecanismo común que involucra la estimulación de la médula alfa-2 adrenérgicos, que a su vez se traduce en la liberación de acetilcolina a la columna vertebral, aliviando el dolor neuropático⁽⁸⁾.

La morfina, pero no los alfa 2-agonistas, inyectada antes de la lesión del nervio, puede reducir la aparición de dolor después de la lesión, que puede convertirse en dolor neuropático crónico. En contraste, los agonistas-alfa, pero no la morfina, pueden ser más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático una vez que se ha desarrollado⁽⁵⁾.

En varios modelos de dolor neuropático como el nervio ciático, cuando se añade a agentes como anestésicos locales por vía intratecal, se aumenta la duración de la analgesia. Combinada con el tramadol se produce un efecto analgésico aditivo.

Entre las ventajas de la utilidad de la dexmedetomidina en el contexto de cuidados paliativos están el lograr analgesia de forma rápida, ahorrar dosis de opiáceos —delimitando los efectos intolerables de los mismos a altas dosis— y analgesia cuando otras intervenciones han fracasado^(57,67).

Se ha administrado dexmedetomidina a 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, manteniendo concentraciones en infusión de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, en los pacientes con dolor refractario sin respuesta a ketamina,

lidocaína y clonidina, evidenciando mejoría en escala analógica numérica, además de lograr disminuir dosis de opiáceos durante la infusión y 24 horas después⁽⁶⁷⁾.

CONCLUSIONES

La farmacología de la dexmedetomidina presenta ventajas ya probadas para la utilización en el contexto de la medicina crítica y anestesiología, pero últimamente se han observado beneficios en contextos como medicina del dolor, pediatría y ginecología, en donde, tanto en infusión como en bolos, logra sedar adecuadamente, es decir, una depresión de la conciencia aunada con una adecuada respuesta a la estimulación durante los procedimientos. La ventaja de un inicio rápido y una duración de acción corta la convierten en un agente adecuado para la unidad de cuidados intensivos, en los pacientes pediátricos o adultos y procedimientos invasivos

o no invasivos. En el postoperatorio mantiene la motilidad del intestino sin aumentarla o disminuirla, evita náuseas y vómitos, al igual que el temblor.

Diversos estudios han comprobado un efecto neurológico, cardiorrespiratorio y renal protector. Últimamente se ha utilizado como fármaco clave para la extubación en los pacientes en la terapia intensiva, ya que logra una adecuada interfase entre la ventilación asistida y la espontánea, ayudando además a prevenir o en algunos casos controlar el delirio en pacientes susceptibles. En cuanto a efectos colaterales, de los cuales la bradicardia y la hipotensión son los más comunes, se ha demostrado adecuada seguridad a la administración, tanto en niños como en adultos, siempre y cuando se realice en un tiempo adecuado y sin pasar de las dosis recomendadas por vías de administración. Produce depresión respiratoria mínima o nula; por lo tanto, puede ser utilizada de forma segura en pacientes con ventilación mecánica o espontánea.

REFERENCIAS

- Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, et al. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg*. 1995;80:322-327.
- Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology*. 1997;87:785-794.
- Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J*. 2008;76:335-339.
- Nacif-Cohelo C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alfa 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the *locus ceruleus* of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81:1527-1534.
- Nazarian A, Christianson CA, Hua XY, Yaksh TL. Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by 2A-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2008;155:1117-1126.
- Sánchez E, Chávez O, Hernández D. Dexmedetomidina en anestesia pediátrica. *Anestesia en México*. 2006;Supl 1:112-119.
- Savola J, Virtanen R. Central [Alpha] 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol*. 1991;195:193-199.
- Guo TZ, Jiang J, Buttermann A, Maze M. Dexmedetomidine injection into the *locus ceruleus* produces antinociception. *Anesthesiology*. 1996;84:873-881.
- Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*. 1994;78:205-209.
- Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(4):221-226.
- Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:412-418.
- Perdomo G. Alfa 2 agonistas en anestesia pediátrica. Italian Internet Journal of pediatric and neonatal anesthesia [Internet]. 2008;6(1). Disponible en: <http://www.anestesiariantimazione.com>
- Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Lerman J. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology*. 2006;105:1098-1110.
- Hall J, Uhrich TD, Barney JA. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90:699-705.
- Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg*. 1997;85:1136-1142.
- Ebert T, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-394.
- Dyck J, Maze M, Haack C, Vuorilehto LM, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteer. *Anesthesiology*. 1993;78:821-828.
- Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:537-546.
- Rosen D, Daume J. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Anesth Analg*. 2006;103:68-69.
- Cooper L, Samson R, Gallagher C. Dexmedetomidine provides excellent sedation for elective, awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology*. 2005;103:A1449.
- Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel GJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth*. 2005;52:176-180.
- Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:115-131.
- Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:581-583.
- Wienbroun A, Ben AR. Dextromethorphan and dexmedetomidine, new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg*. 2001;167:563-569.
- Wijeyesundara DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003;114:742-752.
- Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*. 2001;87:684-690.
- Ibacache M, Pedrozo Z, Fernández C, Sánchez G, Lavandero S. Infarto perioperatorio en cirugía no-cardíaca y dexmedetomidina. *Rev Chil Cardiol*. 2010;29:100-116.
- Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:741-745.

29. Chrysostomou C, Shiderly D, Berry D. Dexmedetomidine, a novel agent for the acute treatment of supraventricular tachyarrhythmias after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2007;8:A2.
30. Al-Zaben K, Qudaish IY, Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Mustafa MM, Al-Oweidi AS, et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadius surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:247-252.
31. Alvarez I, Gallerdo L, Martínez E. Dexmedetomidina oral como medición preanestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. *An Med (Mex).* 2006;51:113-119.
32. Hammer G, Drover DR, Cao H, Jackson E, Williams GD, Ramamoorthy C, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg.* 2008;106:79-86.
33. Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol.* 2004;82:359-362.
34. Massad I, Mohsen WA, Basha AS, Al-Zaben KR, Al-Mustafa MM, Alghanem SM. A balanced anesthesia with dexmedetomidine decreases postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Saudi Med J.* 2009;30:1537-1541.
35. Frost EA, Booij LH. Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:331-333.
36. Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:537-543.
37. Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2006;97:658-665.
38. Sanders R, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Sun P, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology.* 2009;110:1077-1085.
39. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J.* 2004;97:451-455.
40. Kobayashi A, Okuda T, Kotani T, Oda Y. Efficacy of dexmedetomidine for controlling delirium in intensive care unit patients. *Masui.* 2007;56:1155-1160.
41. Yuen V, Irwin M, Hui T, Yuen M. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;105:374-380.
42. Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidine. Pharmacology and clinical application. *Rev Bras Anestesiol.* 2002;52:606-617.
43. Carollo D, Nossaman B, Radhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anesth.* 2008;21: 457-461.
44. Kamal K, Soliman D, Zakaria D. Oral dexmedetomidine versus oral midazolam as premedication in children. *Shams Journal of Anesthesiology.* 2008;45:109-112.
45. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *BJA.* 2005;13:101-105.
46. Mason K, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine P, Zurkowski D. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Pediatric Anesthesia.* 2008;18:393-402.
47. Berkenbosch J, Wankum P, Tobias J. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatric care medicine.* 2005;6:435-439.
48. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth.* 1994;6:204-211.
49. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin.* 2002;25:451-469.
50. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:386-391.
51. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, Wang YP, Lin DJ, Sun WZ, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2009;102:117-122.
52. Sturaitis MK, Kroin JS, Swamiross CP. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology.* 2002;97:A310.
53. Mato M, Pérez M, Otero J, Torres ML. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002;49:407-420.
54. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery. *Anesthetic Pharmacology.* 2008;106:1741-1748.
55. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med.* 2002;30:1007-1014.
56. Brummett C, Trivedi KA, Dubovoy AV, Berland DW. Dexmedetomidine as a novel therapeutic for postoperative pain in a patient treated with buprenorphine. *J Opioid Manag.* 2009;5:175-179.
57. Coyne P, Wozencraft CP, Roberts SB, Barton B, Smith TJ. Dexmedetomidine: exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24:384-386.
58. Aantaar R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology.* 1997;86:1055-1060.
59. Aho M, Erkola O, Kallio A. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 1992;75:940-946.
60. Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F 1000 Med Rep.* 2010;2:90.
61. Tan JA, Ho K. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010;36:926-939.
62. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL. Effect of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2644-2653.
63. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA.* 2009;301:489-499.
64. Ruokonen E, Parviaainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine.* 2009;35:282-290.
65. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block P, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009;50:206-217.
66. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine versus haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical Care.* 2009;13:R75.
67. Roberts S, Wozencraft CP, Coyne PJ, Smith TJ. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med.* 2011;14:371-373.
68. Hayashid K, Eisenach JC. Spinal alfa 2 adrenoreceptor-mediated analgesia in neuropathic pain reflex brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function. *Anesthesiology.* 2010;113:406-412.
69. Jackson K, Wohlt P, Fine PG. Dexmedetomidine. A novel analgesic with palliative medicine potential. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006;20:23-27.