



Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA)

Use of Dexmedetomidine in Total Intravenous Anesthesia (TIVA)

Andrés García Botero*, Leonardo Rodríguez**, Félix Arturo Salazar Pérez***, Alberto Venegas Saavedra****

Recibido: abril 29 de 2011. Enviado para modificaciones: septiembre 28 de 2011. Aceptado: mayo 18 de 2011.

RESUMEN

La dexmedetomidina se usó para sedación inicialmente en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, sus efectos sedantes, analgésicos y ansiolíticos sin alteración de la función ventilatoria, permiten ampliar su uso en cirugía como anestésico intravenoso. La literatura reporta su utilidad en poblaciones quirúrgicas definidas, pero aún faltan estudios que respalden su utilización en todos los escenarios de la anestesia total intravenosa (TIVA). El propósito de la actual revisión es describir el papel de la dexmedetomidina en la misma.

Materiales y métodos. Se realizó la búsqueda de literatura en las bases de datos referenciales de PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS. Fue ampliada según la bibliografía encontrada en los artículos inicialmente revisados y analizados

SUMMARY

Dexmedetomidine was used initially for sedation in intensive care units. However, because of its sedative, analgesic and anti-anxiety effects and the fact that it does not alter ventilatory function, its use may be expanded as an intravenous agent in surgery. There are reports in the literature about its effective use in specific surgical populations, although further studies are required in order to support its use in all situations where total intravenous anesthesia (TIVA) is applied. The purpose of this review is to describe the role of dexmedetomidine in this form of anesthesia.

Materials y methods. A literature search was conducted in PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane and LILACS. The search was expanded based on the references found in the articles re-

* Médico residente III de Anestesiología y Reanimación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correspondencia: Calle 47B sur No. 23B-70, int 22 apto 344 Bogotá - Colombia. Correo electrónico: andresgarciaBOTERO@yahoo.com

** Médico residente III de Anestesiología y Reanimación, Universidad Sur Colombiana, Huila, Colombia. Correo electrónico: leoroci@yahoo.com

*** Médico residente II de Anestesiología y Reanimación, Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: fe_ar@yahoo.com.ar

**** Coordinador nacional del Comité de Anestesia Intravenosa (Scare), Anestesiólogo Clínica el Country. Docente en: Universidad Nacional de Colombia, Universidad Mayor Nuestra Señora del Rosario, Universidad Javeriana, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Instructor Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: avanegass@hotmail.com

por los autores; la búsqueda fue hecha bajo los términos MeSH incluidos en las palabras claves.

Palabras clave: Dexmedetomidina, anestesia intravenosa, receptores adrenérgicos alfa 2, agonistas adrenérgicos. (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2 (RAA2) utilizado para sedación, analgesia y como coadyuvante de la anestesia, el cual disminuye los requerimientos de medicamentos anestésicos en los procedimientos que requieren anestesia total intravenosa (TIVA) (1,2,3). También proporciona protección neurovegetativa, ansiolisis, y posee efectos cardiovasculares y respiratorios predecibles en dosis dependiente. Así mismo, permite disminuir el uso de analgésicos en dolor quirúrgico posoperatorio, provee sedación con preservación de la memoria (4), supresión del temblor y mejoría de la recuperación posoperatoria (1).

En la presente revisión se explora el uso que ha tenido la dexmedetomidina en TIVA, perfilándose como una opción para considerar en poblaciones especiales de pacientes (5).

MATERIALES Y METODOLOGIA

Definición del problema: Uso de dexmedetomidina en la técnica anestésica TIVA.

Enunciación de los tesauros y realización de búsqueda en términos MeSH bajo las palabras 'dexmedetomidina' y 'anestesia total intravenosa', en bases de datos referenciales (PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane y LILACS), los cuales se adicionaron en búsqueda unificada PubMed en "Search Box with AND" sin limitaciones, obteniendo 72 textos. La búsqueda fue ampliada a otros libros y textos; se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, así como la selección y la exclusión de estudios por no tener relevancia o por no proporcionar acceso al resumen (abstract) y/o a su contenido.

Se desarrolló el documento bajo la metodología de revisión de toda la literatura.

ANTECEDENTES

El uso de dexmedetomidina se remonta al uso de la medetomidina en veterinaria. Es un fármaco

viewed initially and analyzed by the authors; the search was conducted under the MeSH included as key words below.

Key words: Dexmedetomidine, anesthesia intravenous, receptors adrenergic alpha-2, adrenergic agonists. (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Dexmedetomidine is an alpha-2 adrenergic receptor agonist (A2ARA) used for sedation and analgesia, and as an adjunct in anesthesia to reduce anesthetic requirements in procedures requiring total intravenous anesthesia (TIVA) (1,2,3). It also provides autonomic protection, anti-anxiety effects, and it has predictable dose-dependent cardiovascular and respiratory effects. Likewise, it allows to lower the use of analgesics in postoperative pain, provides memory-preserving sedation (4), helps suppress shivering, and improves postoperative recovery (1).

This review explores the use of dexmedetomidine in TIVA, and its emergence as an option to consider in special patient populations (5).

MATERIALS AND METHODOLOGY

Problem definition: Use of dexmedetomidine in TIVA.

Thesaurus selection and search in MeSH terms under 'dexmedetomidine' and 'total intravenous anesthesia', in reference databases (PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane and LILACS), that were added in a unified PubMed search in "Search Box with AND" with no limitations, resulting in a total of 72 texts. The search was expanded to other books and texts, and a comprehensive review of the literature was conducted together. Studies were selected and also excluded on the basis of irrelevance or impossibility to access the abstract and/or content.

This paper was prepared using the all-literature review methodology.

BACKGROUND

The use of dexmedetomidine dates back to the use of medetomidine in veterinary medicine. It is an imidazole combination of levomedeto-

imidazolinico compuesto por levomedetomidina (farmacológicamente inactivo) y dexmedetomidina (farmacológicamente activo). Comparte afinidad por los receptores adrenérgicos alfa 2 (RAA2) (5,6,7). Fue aprobada por la Food & Drug Administration como sedante-analgésico en unidades de cuidados intensivos (1,2,8); su uso se ha extendido a otras áreas (5) y su utilización se deriva de la observación del efecto ejercido por la clonidina en pacientes bajo anestesia (9,10). No ha sido aprobada en pediatría ni en obstetricia (11).

CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES ALFA 2 ADRENERGICOS

Son receptores principalmente postsinápticos distribuidos en múltiples zonas, especialmente en el Locus Caeruleus (12,13) y en el núcleo solitario. Los efectos simpaticolíticos, sedantes y analgésicos, son dados por la acción de sustancias agonistas sobre los RAA2 centrales.

Estos receptores metabotrópicos asociados a la proteína G inhibitoria (Gi/o) disminuyen el adenosin monofosfato cíclico (AMP) a través de la inhibición de la adenilatociclasa e inducen el aumento de potasio (14) por aumento en la permeabilidad de canales de salida y entrada, hiperpolarizando la neurona postsináptica. Además, disminuyen los niveles citosólicos de calcio al reducir la permeabilidad de sus canales iónicos, disminuyendo la liberación de neurotransmisores presinápticos (6). Existen diversos tipos de Adrenoreceptores:

- **Alfa 2A:** se encuentran en vasos sanguíneos periféricos y producen vasoconstricción
- **Alfa 2B y 2C:** se encuentran en la medula espinal y en el cerebro en neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso central (principalmente locus caeruleus y complejo motor medular dorsal). Inhiben la liberación de noradrenalina mediando hipertensión y bradicardia. También se hallan en las astas dorsales medulares, núcleos medulares ventrolaterales y en el sistema reticular activador ascendente. Así mismo, se ha reportado su presencia en el hígado, el páncreas, las plaquetas, los riñones, el tejido adiposo y los ojos (2).

midine (pharmacologically inactive) and dexmedetomidine (pharmacologically active) that shares affinity for alpha-2 adrenergic receptors (A2AR) (5,6,7). It was approved by the Food & Drug Administration for use as sedative and analgesic in intensive care units (1,2,8), but its use has been expanded to other areas (5). Its use was derived from the observation of the effect of clonidine on anesthetized patients (9,10). It has not been approved for use in pediatrics or obstetrics (11).

CHARACTERISTICS OF ALPHA- 2 ADRENERGIC RECEPTORS

These are mainly postsynaptic receptors distributed throughout multiple areas, in particular the Locus Caeruleus (12,13) and the solitary nucleus. Their sympatholytic, sedative and analgesic effects result from the action of agonist substances on central A2AR.

These metabotropic receptors associated with the G inhibitory protein (Gi/o) reduce cyclic adenosine monophosphate (AMP) through adenylyl cyclase inhibition, and induce an increase in potassium (14) by enhanced permeability of inflow and outflow channels, hyperpolarizing the postsynaptic neuron. Moreover, they lower cytosol calcium levels because they reduce ion channel permeability, limiting presynaptic neurotransmitter release (6). There are different types of adrenoreceptors:

- **Alfa 2A:** These receptors are found in peripheral blood vessels and produce vasoconstriction
- **Alfa 2B and 2C:** These receptors are present in the spinal cord and in the brain in noradrenergic neurons of the central nervous system (mainly in the locus caeruleus and the dorsal spinal cord motor complex). They inhibit the release of noradrenaline, mediating hypertension and bradycardia. They are also found in the dorsal horns, the ventrolateral nuclei of the spinal cord and in the ascending reticular activating system. Their presence has also been reported in the liver, pancreas, platelets, kidneys, adipose tissue, and the eyes (2).

- **Tipo C:** median el control del tono vascular, proporcionan analgesia de origen espinal, disminuyendo la actividad de neuronas transmisoras del dolor.
- **Tipo D:** son similares a los del tipo A (con menor afinidad a ligandos).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA DEXMEDETOMIDINA

Estructura química: Es el dextro-enantiomero de la medetomidina, posee una estructura básica imidazolica con afinidad alfa 2:alfa 1 de 1600:1 (comparado, por ejemplo, con la clonidina que posee 200:1) (5,7,15,16) por lo cual se le denomina alfa agonista 2 adrenérgico puro. Posee gran solubilidad en agua (2).

Farmacodinamia: su acción adrenérgica alfa 2 agonista (A2A) bloquea la actividad aferente de fibras A y C, asociadas con reflejos somato-simpáticos y flujo somático espontáneo, brindando protección contra el estrés. Además, disminuyen el tono simpático colinérgico preganglionar y median la disminución en la liberación y la producción de otros neurotransmisores excitatorios.

A nivel periférico, se asocia con hipertensión inicial ante la administración de la dosis de carga. Disminuye la secreción de noradrenalina y el consumo metabólico de oxígeno cerebral, e inhibe la liberación de histamina (2,13). Posee acción analgésica aditiva y sinérgica con respecto a la depresión respiratoria. Puede presentar tolerancia cruzada con agonistas opioides causando depresión ventilatoria e hipoxia mínima (1). La hipnosis inducida es similar al sueño lento (4); se asocia con capacidad para la conservación de la función inmunológica y cognitiva (2).

Infusiones hasta de 40 horas no han reportado supresión adrenal debido a la estructura imidazolinica (6). Su efecto alfa2 central es se presenta con dosis dependiente, suministrando dosis bajas, medias o infusión sin carga, predomina el efecto alfa2 y con dosis altas, de carga o infusiones rápidas, el efecto alfa1 (11).

- **Type C:** These receptors mediate vascular tone control, provide analgesia of spinal origin, down-regulating the activity of pain transmitter neurons.
- **Type D:** They are similar to type A receptors (with lower affinity for ligands).

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DEXMEDETOMIDINE

Chemical structure: It is a medetomidine dextro enantiomer with a basic imidazole structure and a 1600:1 alpha-2:alpha-1 affinity (compared, for example, with clonidine, with a 200:1 affinity) (5,7,15,16). For this reason, it is considered a pure alpha-2 adrenergic agonist. It is highly water-soluble (2).

Pharmacodynamics: The alpha-2 adrenergic agonist activity (A2A) of dexmedetomidine blocks the afferent activity of A and C fibers, associated with somato-sympathetic reflexes and spontaneous somatic flow, offering protection against stress. Moreover, it diminishes preganglionic cholinergic sympathetic tone and mediates the release and production of other excitatory neurotransmitters.

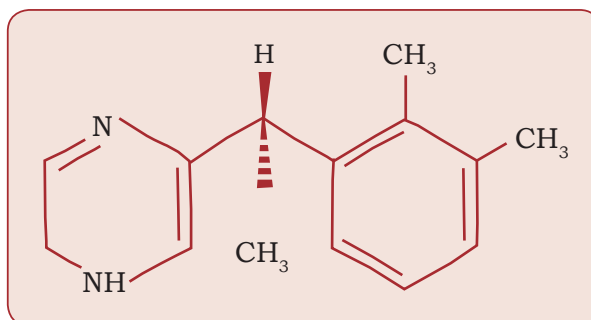


Figure 1. Chemical structure of dexmedetomidine

Adapted from : Miller RD. Anesthetic Pharmacologic, Intravenous Anesthetics, Dexmedetomidine. Figure 26-19: Chemical structure of dexmedetomidine, In: Miller RD. ed. Miller's Anesthesia, Churchill Livingstone, Elsevier, 2009;26.

Figura 1. Estructura química de la dexmedetomidina

Adaptada de: Miller RD. Anesthetic Pharmacologic, Intravenous Anesthetics, Dexmedetomidine. Figure 26-19: Chemical structure of dexmedetomidine, En: Miller RD. ed. Miller's Anesthesia, Churchill Livingstone, Elsevier, 2009;26.

Tabla 1. Características farmacológicas de la dexmedetomidina

Volumen de distribución	2 - 3 lt/K
Latencia	5 - 10 min.
Efecto pico	15 - 20 min.
Depuración	10 - 30 ml/K/min.
Concentración en sitio efectivo	1 ng/ml
Metabolismo	Hidroxilación y n-metilación (Citocromo P450 - TIPO 2A6 - 2D6)
Metabolitos	Inactivos
Dosis	Carga 1 Mcg/K, luego 0,2 - 0,7 Mcg/K/h
Vida media de eliminación	2-3 horas
Vida media alfa	6 min.
Modelo	Tricompartimental

Fuente: Autores, a partir de las referencias: 1, 2, 11, 14, 17, 18, 19, 20.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA DEXMEDETOMIDINA

Efectos neurológicos: su efecto neuroprotector no es bien conocido (21); la sedación ha sido descrita como “cooperativa” y “despertable”. Con dosis altas, pueden presentarse alteraciones en la memoria (11).

Efectos respiratorios: no presenta depresión respiratoria (22,23) (efecto con dosis dependiente). Las infusiones a concentraciones de 15ng/ml (sistema TCI) en sitio efectivo en voluntarios sanos no mostró cambios en el pH ni en la PaCo₂, e incrementó la frecuencia respiratoria de 10 a 25 respiraciones por minuto (4). La respuesta ventilatoria a la hipercapnia no fue afectada cuando se comparó remifentanil con dexmedetomidina a dosis que producían respuesta negativa ante una vigorosa estimulación (2). En el caso de dosis de 2 mcg/kg en bolo, puede ocurrir apnea transitoria (11).

Efectos cardiovasculares: El A2A media efectos como antiaritmico, disminuye la presión arterial sistémica, reduce la frecuencia cardíaca y produce vasoconstricción (24,25,26). Se

Table 1. Pharmacological characteristics of dexmedetomidine

Distribution volume	2-3 lt/K
Latency	5-10 min.
Peak effect	15-20 min.
Clearance	10-30 ml/K/min.
Concentration at effective site	1 ng/ml
Metabolism	Hydroxylation and n-methylation (Cytochrome P450 - TYPE 2A6-2D6)
Metabolites	Inactive
Dose	Load 1 Mcg/K, Then 0.2 to 0.7 Mcg/K/h
Elimination half-life	2-3 hours
Alpha half-life	6 min.
Model	Tri-compartmental

Source: Authors, from these references: 1, 2, 11, 14, 17, 18, 19, 20.

Peripherally, it is associated with initial hypertension after the administration of a loading dose. It lowers noradrenaline secretion and cerebral oxygen metabolic consumption, and inhibits histamine release (2,13). Its analgesic activity is additive and synergistic in relation to respiratory depression. It may show cross-tolerance with opioid agonists, leading to minimal ventilatory and hypoxic depression (1). Its hypnotic effect is similar to slow sleep (4); it is associated with a capacity for preserving immune and cognitive function (2).

No adrenal suppression due to the imidazole structure has been reported with infusions of up to 40 hours (6). Its central alpha-2 effect is dose-dependent; with low and medium doses, or infusions with no loading dose, the alpha-2 effect predominates, whereas the alpha-1 effect predominates with high doses, loading doses, or rapid infusions (11).

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE

Neurologic effects: Its neuroprotective effect is not well known (21); sedation has been de-

debe administrar con precaución en pacientes hipovolémicos con aumento de la resistencia vascular periférica del 22 % y disminución de la frecuencia cardíaca en un 27 %, las cuales regresan a la línea de base quince minutos después. Posteriormente, hay disminución de la tensión arterial de un 15 % (27). Puede presentarse disminución de la contractilidad miocárdica y gasto cardíaco.

Su uso ha demostrado reducción de complicaciones cardiovasculares como isquemia miocárdica en el perioperatorio (28), y también se asocia con aumento de requerimientos de medicamentos para el mantenimiento de la presión arterial (2,29).

USO DE DEXMEDETOMIDINA EN TIVA

El uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa ha demostrado potenciación de analgesia y sedación quirúrgica (en el caso de dosis de 0.5 a 1 mcg/kg/hora), administrada en el lapso de 10 a 15 minutos como ayudante de otros anestésicos intravenosos antes del procedimiento. Se puede suministrar a igual rata de infusión entre 15 y 20 minutos antes de finalizar; lo cual favorece la ansiólisis durante la extubación, disminuye la presentación de temblor postoperatorio y reduce la utilización de analgésicos (1).

Puede ser utilizado como anestésico único suministrando dosis de 1 a 5 mcg/kg/hora iniciales durante lapsos de 10 a 15 minutos, continuando con dosis de 0,25 a 1 mcg/kg/hora (1,2,3).

Al disminuir la respuesta autónoma a la laringoscopia (30,31), se reduce el riesgo de aumento de la presión intraocular (31,32) y se inhibe la secreción salival por lo que se ha indicado en intubación orotraqueal (IOT) en paciente despierto. La dexmedetomidina se asocia con mejor respuesta hemodinámica a la IOT, comparada con el fentanil a 2 mcg/kg (30,31) y provee ansiólisis igual que el midazolam aplicado 90 minutos antes del procedimiento (2). También minimiza los efectos cardiovasculares y disminuye los requerimientos de thiopental y opioides en un 30 % (33,34).

scribed as “cooperative” and “wakable”. Memory disturbances may occur at high doses (11).

Respiratory effects: There is no respiratory depression associated with its use (22,23) (dose dependent effect). Infusions at a concentration of 15ng/ml (TCI system) at the effective site in healthy volunteers did not produce changes in pH or PaCO₂, but gave rise to an increase in respiratory rate, from 10 to 25 breaths per minute (4). The ventilatory response to hypercapnia was not affected when compared with remifentanyl at a dexmedetomidine dose that produced a negative response to vigorous stimulation (2). A bolus dose of 2 mcg/kg may produce transient apnea (11).

Cardiovascular effects: A2A may have anti-arrhythmic effects and mediate a reduction in systemic blood pressure; it also reduces heart rate and produces vasoconstriction (24,25,26). It must be used with caution in hypovolemic patients because of a 22% increase in peripheral vascular resistance and a 27% drop in heart rate. These parameters return to baseline fifteen minutes later, although there is a 15% drop in blood pressure afterwards (27). There may be a reduction in myocardial contractility and cardiac output.

Its use has been associated with lower cardiovascular complications such as myocardial ischemia during the perioperative period (28), and it is also associated with a higher need for drugs required to maintain blood pressure (2,29).

USE OF DEXMEDETOMIDINE IN TIVA

The use of dexmedetomidine in total intravenous anesthesia has shown to potentiate analgesia and sedation in surgery (at a dose of 0.5-1 mcg/kg/hour), when given over a 10-15 period as adjunct to other intravenous anesthetics before the procedure. It may be administered at the same infusion rate 15-20 minutes before the end of the procedure in order to reduce anxiety during extubation, the occurrence of postoperative shivering, as well as the need for analgesics (1).

It may be used as a single agent at a dose of 1 - 5 mcg/kg/hour during periods of 10-15 minutes

Se debe tener precaución en pacientes con predominio del tono vagal y con bloqueos auriculo-ventriculares por su asociación con bradicardia y paro (1,11).

Se trata de un analgésico débil en especial ante estímulos dolorosos producidos por calor o eléctricos (2).

Las dosis de premedicación deben estar entre 0,33 y 0,67 mcg/kg y aplicarse 15 minutos antes de la cirugía. Resulta útil en neurocirugía de zonas elocuentes en paciente despierto por permitir una valoración clínica neurológica intraoperatoria. Es un medicamento con perspectivas favorables de uso en sedo-analgesia fuera del quirófano tanto en adultos como en niños (35,36).

La dexmedetomidina también ha mostrado utilidad en anestesia cardiovascular (37,38); infusiones hasta de 0,4 mcg/kg/hora han mostrado efectividad y estabilidad hemodinámica. Un metaanálisis del 2003 con 23 ensayos clínicos que comprenden a 3395 pacientes, concluye que el uso de agonistas adrenérgicos alfa 2 reduce la mortalidad y el infarto del miocardio durante y después de la cirugía cardiovascular; además, se observó una disminución en la isquemia que puede disminuir la mortalidad (39). Por otra parte, puede aumentar la predisposición a hipotensión (40).

Es posible que sea usada para manejar pacientes con hipertensión pulmonar durante una cirugía de reemplazo de la válvula mitral; en estos casos, la dexmedetomidina disminuyó los requerimientos de fentanilo y atenuó el aumento en el índice de resistencia vascular sistémico y pulmonar postesternotomía. Así mismo, disminuyó la presión arterial media, la presión arterial pulmonar media y la presión en cuña en comparación con el grupo placebo (41). En pacientes coronarios, un meta-análisis encontró que para demostrar una reducción de eventos cardiovasculares del 25 %, con adecuada significancia estadística, se requiere una muestra de más de 4000 pacientes, lo que aún no se ha logrado realizar (42).

Neuroanestesia: Algunos procedimientos neuroquirúrgicos requieren participación del pa-

initially, followed by a dose of 0.25 - 1 mcg/kg/hour (1,2,3).

As a result of a diminished autonomic response to laryngoscopy (30,31), the risk of increased intraocular pressure is reduced (31,32) and salivary secretion is inhibited; for this reason, it is indicated in orotracheal intubation (OTI) while the patient is awake. Dexmedetomidine is associated with an improved hemodynamic response to OTI when compared to fentanyl at 2 mcg/kg (30,31) and has anti-anxiety effects similar to those of midazolam when given 90 minutes before the procedure (2). Additionally, it minimizes cardiovascular effects and reduces the need for thiopental and opioids by 30 % (33,34).

It must be used with caution in patients with vagal tone predominance and atrial-ventricular blocks, because of its association with bradycardia and cardiac arrest (1,11).

Dexmedetomidine is a weak analgesic, in particular for thermal or electric painful stimuli (2).

Premedication doses must range between 0.33 and 0.67 mcg/kg and must be given 15 minutes before surgery. It is useful in neurosurgery of eloquent areas with the patient awake because it permits intra-operative neurologic assessment. This drug appears promising for use as sedative and analgesic outside the operating room both in adults as well as in children (35,36).

Dexmedetomidine has also been shown to be useful in cardiovascular anesthesia (37,38); infusions of up to 0.4 mcg/kg/hour have shown to be effective and offer hemodynamic stability. In 2003, a meta-analysis of 23 clinical trials comprising 3,395 patients concluded that the use of alpha-2 adrenergic agonists reduced mortality and myocardial infarction during and after cardiovascular surgery; additionally, lower rates of ischemia were also found, probably accounting for lower mortality rates (39). However, it may increase predisposition to hypotension (40).

It may be used for the management of patients with pulmonary hypertension during mitral valve replacement surgery; in those cases, dexmedetomidine was associated with a lower need

ciente, como son la valoración de respuestas después de una estimulación profunda en el tratamiento del Parkinson, la implantación de electrodos, la electrocorticografía en cirugía de epilepsia y los procedimientos cerca del área de Broca y Wernicke (43). La dexmedetomidina es útil en estas situaciones, pues provee sedación durante la participación del paciente despierto en craneotomías (44).

En casos de laminectomías la TIVA con dexmedetomidina 0,2 mcg/kg/hora como coadyuvante muestra adecuada estabilidad cardiovascular, así como tiempos de extubación similares con respecto a otras técnicas anestésicas (propofol-remifentanil o propofol-fentanil). Se ha reportado menor consumo de morfina al mantener la infusión de dexmedetomidina (45).

La falla ventilatoria puede incrementarse durante el postoperatorio ante el uso concomitante de opioides y la existencia de condiciones tales como la obesidad, el síndrome de apnea hipopnea del sueño, o en los casos de procedimientos en vía aérea.

La dexmedetomidina disminuye el consumo de opioides, de otros analgésicos y de propofol, así como el riesgo de depresión respiratoria. Al tiempo asegura corto tiempo, de extubación y recuperación rápida. Las dosis utilizadas son de 0,8 mcg/kg en bolo seguidas de mantenimiento de 0,4 mcg/kg/hora (46).

TIVA con dexmedetomidina como único agente:

Ramsay (3), en el 2004, reporta una serie de 3 casos con dexmedetomidina suministrada por hasta 10 mcg/kg/hora, obteniendo analgesia e hipnosis satisfactorias, así como estabilidad ventilatoria y hemodinámica en casos de ablación láser traqueal, resección de tumores faciales y en cambio de prótesis traqueal.

En cuatro pacientes pediátricos se usaron bolos de 2 - 5 mcg/kg para laringoscopia y broncoscopia con estabilidad cardiovascular y ventilatoria durante y después del procedimiento quirúrgico (47).

En un estudio con propofol y dexmedetomidina en TIVA realizado con el objetivo de reemplazar el remifentanil por esta última en pacientes

for fentanyl, and attenuated the increase in post-sternotomy systemic vascular and pulmonary resistance. Likewise, it lowered mean blood pressure, mean pulmonary blood pressure and wedge pressure, when compared to placebo (41). In coronary heart disease, a meta-analysis showed that in order to achieve a 25% reduction in cardiovascular events with adequate statistical significance, a sample size of 4,000 patients was required, something that has not been attained so far (42).

Neuroanesthesia: There are certain neurosurgery procedures that require patient participation for response assessment, for example, after profound stimulation in the treatment of Parkinson's disease, electrode implantation, electrocorticography in epilepsy surgery, and procedures around the Broca and Wernicke area (43). Dexmedetomidine is of value in those situations because it provides sedation while the patient is awake during craniectomies (44).

In cases of laminectomy, TIVA with dexmedetomidine at 0.2 mcg/kg/hour as an adjunct provides adequate cardiovascular stability, as well as similar extubation time when compared with other anesthetic techniques (propofol-remifentanil or propofol-fentanyl). Lower morphine requirements have been reported when a dexmedetomidine infusion is maintained (45).

Ventilatory failure may increase during the post-operative period with the concomitant use of opioids and the presence of conditions such as obesity, sleep apnea hypopnea syndrome, or in airway procedures.

Dexmedetomidine reduces the need for propofol, opioids and other analgesics, as well as the risk of respiratory depression. At the same time, it ensures shorter extubation time and fast recovery. The dose is a 0.8 mcg/kg bolus followed by a 0.4 mcg/kg/hour maintenance dose (46).

TIVA with dexmedetomidine as single agent:

In 2004, Ramsay (3), reported a case series using dexmedetomidine up to 10 mcg/kg/hour, with satisfactory analgesia and hypnosis, as well as ventilatory and hemodynamic stability in cases

para video laparoscopia ginecológica, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presentación de efectos adversos, la existencia de recuerdos intraoperatorios, los niveles de cortisol, la glucosa sérica, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que permitió concluir que, a pesar de no haber una indicación para sustituir el opioide, hay algunas diferencias en los tiempos de extubación, aunque el tiempo total en recuperación fue similar en ambos grupos.

TIVA en pediatría: en el 2010 (49) se hizo una revisión sobre el estado de la TIVA en pediatría. Se documentó el uso de la dexmedetomidina para procedimientos en radiología intervencionista, endoscopia, cirugía de columna e instrumentaciones de vía aérea. Las concentraciones plasmáticas de propofol requeridas para anestesia cuando se reemplaza el remifentanil por dexmedetomidina en procedimientos endoscópicos en pediatría, no se afecta (en concentraciones efectivas: 50 de 3,7mcg/ml). Se pudo concluir que la efectividad analgésica de la dexmedetomidina en estos procedimientos es limitada (41). También se ha reportado el uso en pacientes pediátricos con disautonomía, en los cuales la dexmedetomidina se ha utilizado con éxito, produciendo ansiolisis postoperatoria y disminuyendo el riesgo de desencadenar crisis hipertensivas (42).

Otros usos de la dexmedetomidina: proporciona analgesia frente al dolor crónico neuropático, reduce del temblor postoperatorio, se usa en desintoxicación por opioides y también como ansiolítico por destete de sedoanalgesia en unidades de cuidados intensivos (UCI), en dosis de 0,6 mcg/kg/hora, casos en los que es similar al propofol suministrado correspondientemente en dosis de 3 mg/kg/hora; para ambos grupos, el índice bispectral fue de 50 con 5 puntos en la escala de Ramsay. Se observó disminución en la utilización de opioides (2,17,34) y reducción en el tiempo de extubación y de estancia en UCI.

No se recomendaban infusiones durante más de 24 horas (1,2,8).

of laser tracheal ablation, facial tumor resection and tracheal prosthesis exchange.

Boluses of 2-5 mcg/kg were used in four pediatric patients undergoing laryngoscopy and bronchoscopy, with cardiovascular and ventilatory stability during and after the surgical procedure (47).

In a study with propofol and dexmedetomidine in TIVA performed with the purpose of replacing the latter with remifentanil in patients undergoing gynecological video laparoscopy, no significant differences were found in terms of adverse events, recall, cortisol levels, serum glucose, blood pressure and heart rate. This led to the conclusion that, despite no indication for replacing the opioid, there are some differences pertaining to extubation time, although the total recovery time was similar in both groups.

TIVA in pediatrics: A review of the status of TIVA in pediatrics was conducted in 2010 (49), documenting the use of dexmedetomidine for interventional radiology, endoscopy, spine surgery and airway instrumentation procedures. Propofol plasma concentrations required for anesthesia when remifentanil is replaced with dexmedetomidine in endoscopic procedures in pediatrics are not affected (in effective concentrations: 50 of 3.7mcg/ml). The conclusion was that the analgesic effectiveness of dexmedetomidine in those procedures is limited (41). Dexmedetomidine has also been reported to be successful in pediatric patients with dysautonomy, reducing anxiety after surgery and the risk of triggering hypertensive crises (42).

Other uses of dexmedetomidine: It provides analgesia in chronic neuropathic pain, reduces postoperative shivering, and is used for opioid detoxification and to control anxiety after weaning from sedation and analgesia in intensive care units (ICUs), at a dose of 0.6 mcg/kg/hora. In those cases, its action is similar to that of propofol given at a dose of 3 mg/kg/hour. The bispectral index for the two groups was 50 with 5 points on the Ramsay scale. A lower use of opioids (2,17,34) as well as a reduction in extu-

Cuando la dexmedetomidina y el propofol fueron cifrados igualmente para sedación, no hubo cambios en la frecuencia respiratoria ante un índice bispectral de 85 (50).

Tabla 2. Indicaciones de uso de la dexmedetomidina.

Indicaciones de la dexmedetomidina
Intubación en paciente despierto
Coadyudante en inducción y mantenimiento anestésico intravenoso
Analgesia intra y postoperatoria
Valoración del estado neurológico intraoperatorio
Manejo del temblor postoperatorio
Extubación con paciente despierto
Trastornos de ansiedad
Sedación y analgesia
Pacientes con riesgo cardiovascular
Procedimientos que requieran sedoanalgesia fuera de salas de cirugía, en niños, adultos y ancianos.
Obesidad – Presencia de SAHOS.

Fuente: Autores.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes son: bradicardia (4,4 %), hipotensión (16 - 23 %), náusea (11 %), fibrilación auricular (7 %), anemia (3 %), edema pulmonar (2 %), oliguria (2 %) y sed (2 %). Suelen ceder tras la suspensión de la dosis de bolo de 1 mcg /kg.

La resequedad bucal ha sido propuesta como ventaja en intubación traqueal fibroóptica (IOT). (11,51,52)

Actualmente se cuenta con un antagonista para la dexmedetomidina, el atipamezol (53,54) (Antisedan, Pfizer), el cual tiene un perfil farmacocinético similar al de la dexmedetomidina, pero no se usa ampliamente porque los efectos secundarios de la dexmedetomidina (bradicardia, hipotensión, etc.) se revierten fácilmente utilizando anticolinérgicos o simpaticomiméticos.

bation time and length of stay in the ICU were observed.

Infusions of more than 24 hours were not recommended (1,2,8).

When dexmedetomidine and propofol were titrated equally for sedation, there were no changes in respiratory rate with a bispectral index of 85 (50).

Table 2. Indications for the use of dexmedetomidine.

Indications for dexmedetomidine
Intubation with the patient awake
Adjunct to induction and maintenance intravenous anesthesia
Intra- and postoperative analgesia
Intra-operative neurological assessment
Management of postoperative shivering
Extubation with the patient awake
Anxiety disorders
Sedation and analgesia
Patients with cardiovascular risk
Procedures requiring analgesia outside the operating room, in children, adults and the elderly
Obesity – Presence of OSAHS.

Source: Authors.

SIDE EFFECTS

The most frequent side effects are: bradycardia (4.4%), hypotension (16-23 %), nausea (11 %), atrial fibrillation (7 %), anemia (3 %), pulmonary edema (2 %), oliguria (2 %) and thirst (2 %), but they tend to disappear after interrupting the 1 mcg /kg bolus dose.

Dryness of the mouth has been proposed as an advantage in fiberoptic tracheal intubation (OTI). (11,51,52)

Atipamezol (Antisedan, Pfizer), a dexmedetomidine antagonist available at present, has a similar pharmacokinetic profile, but it is not used widely because dexmedetomidine's side effects

CONCLUSIONES

La dexmedetomidina es un medicamento de relativa nueva aparición, cuyo uso solamente ha sido aprobado en cuidado intensivo y por periodos no mayores de 24 horas. Actualmente, se reportan usos fuera de la indicación. Así mismo, no hay suficientes estudios clínicos ni muestras de pacientes que soporten su utilización e indicación precisa en la práctica de la anestesia.

La dexmedetomidina bloquea la respuesta adrenérgica deletérea en el periodo perioperatorio, aporta analgesia de poca potencia y presenta un perfil cardiovascular estable aplicada en dosis que aún están por definirse adecuadamente.

Por lo pronto, es útil en poblaciones de pacientes especiales en los que las ventajas superan los efectos secundarios del medicamento, como son pacientes con riesgo de acumulación de opioides, depresión ventilatoria y, en los últimos años, la población pediátrica.

No existe ninguna indicación absoluta para reemplazar los opioides por dexmedetomidina, ni utilizarlo como “anestésico único y universal”. El papel actual de la dexmedetomidina es ser un adyuvante en el arsenal de medicamentos anestésicos intravenosos, el cual cuenta con la mejor evidencia posible en poblaciones específicas.

(bradycardia, hypotension, etc.) may be reverted easily with the use of anticholinergics or sympathomimetics.

CONCLUSIONS

Dexmedetomidine is a relatively new drug approved for use only in intensive care for periods of no more than 24 hours. Off-label uses have been reported. Likewise, there are not sufficient clinical trials or sample sizes supporting its use or precise indication in the practice of anesthesia.

Dexmedetomidine blocks the deleterious adrenergic response during the perioperative period, provides low-potency analgesia and shows a stable cardiovascular profile at doses that are still to be defined appropriately.

For the time being, it is useful in special patient populations, where its advantages are greater than its side effects, for example, patients with a risk of opioid accumulation, ventilatory depression and, in recent years, the pediatric population.

There is no absolute indication to replace opioids with dexmedetomidine or to use it as a “single universal anesthetic”. The current role of dexmedetomidine is as an adjunct in the armamentarium of intravenous anesthetics, with the best possible evidence in specific populations.

REFERENCES

1. Venegas Saavedra A. Anestésicos intravenosos, anestesia intravenosa, 2 ed., Bogotá (DC): Editorial Médica Panamericana, 2008;5:194-8.
2. Miller RD. Anesthetic pharmacologic, Intravenous Anesthetics. En: Miller's Anesthesia. 7ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2009;26.
3. Ramsay MA, Luterman DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101:787-90.
4. Talke Pekka O, Caldwell James E, Richardson Charles A, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
5. Popat K, Purugganan R, Malik I. Off-Label Uses of Dexmedetomidine, *Advances in Anesthesia* Vol. 24, 2006:177-92.
6. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
7. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
8. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:115-31.
9. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.

10. Bekker A, Jorden VSB. Alpha-2 agonists in neuroanesthesia. *Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain* 2004;3:181-91.
11. Yazbeck-karam V, Aouad M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *Middle East Journal of Anesthesiology* 2006;6:1043-58.
12. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996;84:873-81.
13. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-36.
14. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994;81:1527-34.
15. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
16. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150:9-14.
17. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002;88:669-75.
18. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813-20.
19. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-9.
20. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:821-8.
21. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Möllenberg O, Blobner M, Bachl M, et al. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 2002;96:450-7.
22. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel a2-adrenergic agonist: a review of its pharmacodynamic characteristics. *En: Drugs Future* 1993;18:49-56.
23. Frangoulidou E, Kuhlen R, Marengi C. Sedative agents and respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. *En: Maze M, Morrison P, editors. Redefining Sedation. London (UK): The Royal Society of Medicine Press Ltd.;1998P. 40-50.*
24. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25:8S-18S.
25. Lerch C, Park GR. Sedation and analgesia. *En: BMJ* 1999;55:76-95.
26. Pandharipande P, Pun B, Herr D, Maze M, Girard T, Miller R, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-64.
27. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, De Lange S, Durieux ME. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* 2003;96:657-64.
28. Roekaerts P, Prinzen F, Willigers H. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth* 1994;8:58.
29. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101:284-93.
30. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74:997-1002.
31. Jaakola ML, Ali-Melkkilä T, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992;68:570-5.
32. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992;68:126-31.
33. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990;73:230-5.

34. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-14.
35. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005;94:821-4.
36. Koroglu Ah, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak H, Ersoy O. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2006;103:63-7.
37. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-52.
38. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-45.
39. But AK, Ozgul U, Erdil F, Gulhas N, Toprak HI, Durmus M, et al. The effects of preoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1207-12.
40. Sadhasivam S, Boat A, Mahmoud M. Comparison of patient-controlled analgesia with and without dexmedetomidine following spine surgery in children. *Journal of Clinical Anesthesia* 2009;21:493-501.
41. Hammer GB, Sam WJ, Chen MI, Golianu B, Drover DR. Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and dexmedetomidine during esophagogastroduodenoscopy in children. *Pediatric Anesthesia* 2009;19:138-44.
42. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008;63:4-14.
43. Ruesch S, Levy J. Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:316-8.
44. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-5.
45. Abulhasan Y, Buu N, Frigon C. Perioperative use of dexmedetomidine in an infant with familial dysautonomia. *British Journal of Anaesthesia* 2009;103(3):413-5.
46. Bakhamees H. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East Journal of Anesthesiology* 2007;19(3).
47. Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Pediatric anesthesia* 2007;17:581-3.
48. Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007;19:280-5.
49. Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2010;20:211-22.
50. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95:461-6.
51. Turgut N, Turkmen A, Gökçaya S, Altan A, Hatiboglu MA. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anesthesia for lumbar laminectomy. *Minerva Anestesiologica* 2008;74:469-74.
52. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications; current opinion. *En: Anesthesiology* 2008;21:456-61.
53. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;5:194-203.
54. Reid K, Hayashi Y, Guo TZ, Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Maze M. Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47:171-5.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Recursos propios.