



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL ESPAÑOL

LA DEXMEDETOMIDINA COMO  
COADYUVANTE EN ANALGESIA  
POST OPERATORIA

**TESIS**

QUE PRESENTA

DR. RAFAEL ZACARIAS ALLEGUE

PARA OBTENER EL TÍTULO

EN LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

ASESOR: DR. JOSÉ LUIS REYES CEDEÑO



HOSPITAL ESPAÑOL MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRDECIMIENTOS:

Desearía agradecer a mi familia, a mi asesor de tesis que siempre estuvieron ahí para apoyarme y ayudarme para terminar este trabajo, a los asociados y adscritos del Hospital Español por su apoyo y paciencia que me tuvieron en este tiempo para poder concluir mi especialización. También quisiera agradecer a todas aquellas personas que con su dolor y sufrimiento han contribuido al conocimiento del manejo del dolor.

*" LA HISTORIA DEL HOMBRE COMIENZA A ESCULPIRSE, A BASE DE SUFRIMIENTO, DE DOLOR DE PENURIAS DE HAMBRE, DE FRIO, Y DE SOLEDAD, SOMOS IRREPETIBLES, UNICOS, INFINITOS, LLENOS DE MIEDOS Y DE TEMORES, SABEDORES DEL DOLOR Y DEL SUFRIR, DEL PROPIO Y DEL AJENO, APRENDEMOS DEL DOLOR, DE LOS ERRORES, Y SIN EMBARGO, LOS VOLVEMOS A COMETER, NO PORQUE SEAMOS TONTOS, SINO PORQUE QUEREMOS SEGUIR APRENDIENDO. EN FORMA INTERMINABLE, TODA NUESTRA VIDA, Y TODA LA VIDA DE LA HUMANIDAD DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA MUERTE, PORQUE EL DOLOR NOS DUELE, Y NOS ENSEÑA, COMO SERES FINITOS, COMO SERES SABIOS".*

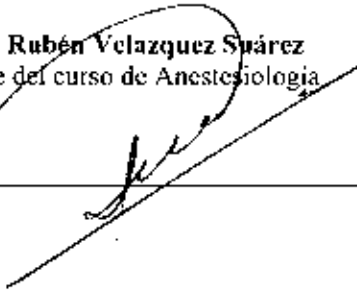
**Dr. Alfredo Sierra Unzueta**  
Jefe de Enseñanza e Investigación



---

---

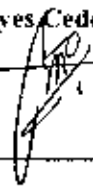
**Dr. Rubén Velazquez Suárez**  
Jefe del curso de Anestesiología



---

---

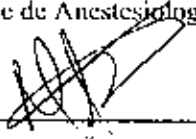
**Dr. José Luis Reyes Cedeño**  
Asesor de Tesis



---

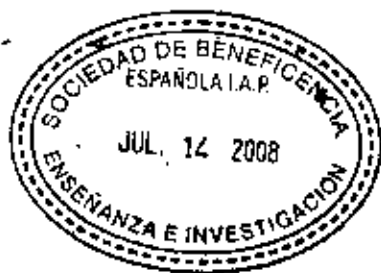
---

**Dr. Rafael Zacarias Allegue**  
Residente de Anestesiología



---

---



## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>1.-</b> Introducción receptores alfa.....	1
1.2.- Receptores adrenérgicos alfa 2.....	2
<b>2.-</b> Dexmedetomidina.....	7
2.1.- Farmacocinética.....	7
2.2.- Distribución.....	8
2.3.- Metabolismo.....	9
2.4.- Eliminación.....	9
2.5.- Efectos secundarios.....	10
2.6.- Interacción con drogas.....	10
2.7.- Precauciones.....	10
2.8.- Mecanismos de acción.....	11
<b>3.-</b> Dolor.....	18
3.1.- Anatomía del dolor.....	19
3.2.- Fisiología del dolor.....	22
<b>4.-</b> Hipótesis.....	23
<b>5.-</b> Justificación.....	23
<b>6.-</b> Materiales y métodos.....	25
<b>7.-</b> Resultados.....	26
<b>8.-</b> Discusión.....	27
<b>9.-</b> Conclusión.....	29
<b>10.-</b> Anexos.....	30
<b>11.-</b> Referencias.....	34

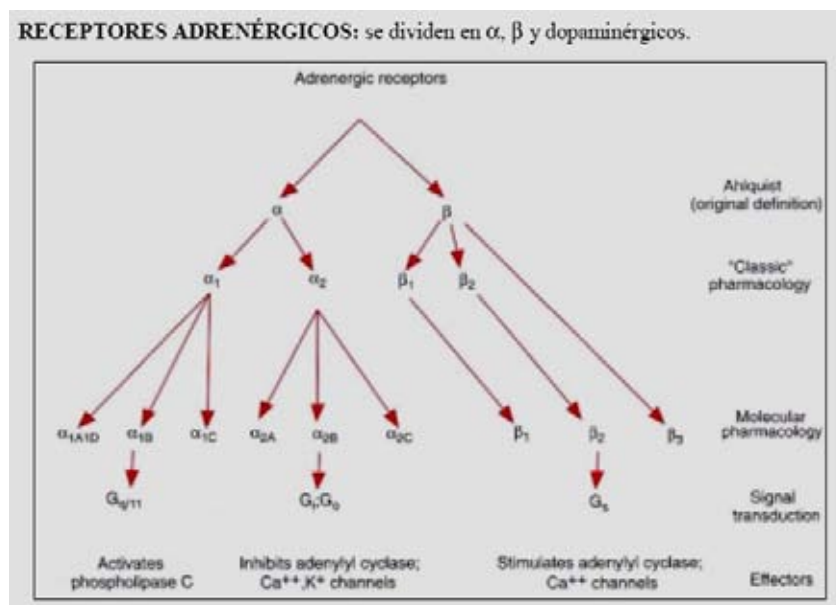
# 1.- INTRODUCCION RECEPTORES ALFA

Los receptores adrenérgicos forman parte del sistema nervioso simpático mediando las diferentes acciones de las catecolaminas endógenas, constituyendo la noradrenalina, siendo el neurotransmisor principal en este sistema. Desde su descubrimiento hasta la actualidad estos receptores se han estudiado ampliamente al representar una población de gran importancia en el mantenimiento de la fisiología del hombre.

La primera clasificación de los receptores del sistema adrenérgico la realizó Ahlquist en 1948 basándose en sus acciones farmacológicas y no de su función excitatoria o inhibitoria, como ciertos investigadores habían sugerido previamente. Ahlquist estudio los efectos de 5 catecolaminas sobre 8 funciones fisiológicas diferentes, observando un efecto muy marcado de las catecolaminas sobre 5 de las funciones, no siendo igualmente potente el efecto ejercido en las otras 3 funciones. En base a esto postulo la posible existencia de dos poblaciones diferentes de receptores adrenérgicos, a uno los llamo "alfa" y a los otros "beta".

Posteriormente Lands (1967) dividieron los receptores beta adrenérgicos en beta-1 y beta-2 basándose en sus características farmacológicas. Estos autores compararon la potencia relativa de 15 aminas agonistas o simpaticomiméticas.

La subdivisión de los receptores alfa adrenérgicos ha recorrido un camino mucho más tortuoso que los receptores beta adrenérgicos. En 1971, cuatro grupos diferentes de investigadores de forma independiente sugirieron la existencia de receptores alfa adrenérgicos pre-sinápticos que regulan la liberación de noradrenalina (Farnebo 1971, Puig 1971, Langer 1971, Starke 1971). Langer propuso en 1974 que el receptor alfa adrenérgico que media la respuesta del órgano efector se debería llamar alfa-1, mientras que el receptor alfa pre-sináptico regulador de la liberación del neurotransmisor debería ser llamados alfa-2.



En la actualidad muchas de sus propiedades son de gran ayuda como coadyuvantes en la anestesia. Se ha demostrado que producen sedación, ansiolisis, y modera los reflejos hemodinámicos involucrados con la laringoscopia.

La diferencia en la afinidad a una droga que muestra selectividad en orden de 1,000 a 10,000 veces entre los mayores tipos (ej. Alfa-1, alfa-2, y beta), en donde las diferentes afinidades entre los subtipos es generalmente de 10 a 100 veces. La familia de las proteínas G, los cuales se unen al receptor localizado en la membrana celular a un segundo sistema de mensajero adentro de la célula, es diferente para cada una de las tres clases. Los receptores alfa-1 se unen a G<sub>p</sub>, los alfa-2 se unen a G<sub>i</sub>, y los receptores beta a los G<sub>s</sub> (fig. 1). Finalmente, la secuencia de aminoácidos de los receptores adrenérgicos son consistentes con los tres tipos mayores en vez de dos.

Los alfa-1 receptores son receptores postsinápticos localizados en músculo liso en todo el cuerpo, en el ojo, pulmón, vasos sanguíneos, útero, intestino delgado y sistema urinario. Alfa-1 agonistas son asociados con midriasis, bronco constricción, vaso constricción, contractura uterina y contractura de los esfínteres gastrointestinales y genitourinarios. En el miocardio tienen poco efecto de inotropismo positivo y de cronotropismo negativo<sup>1</sup>.

## **1.2.- RECEPTORES ADRENERGICOS ALFA 2**

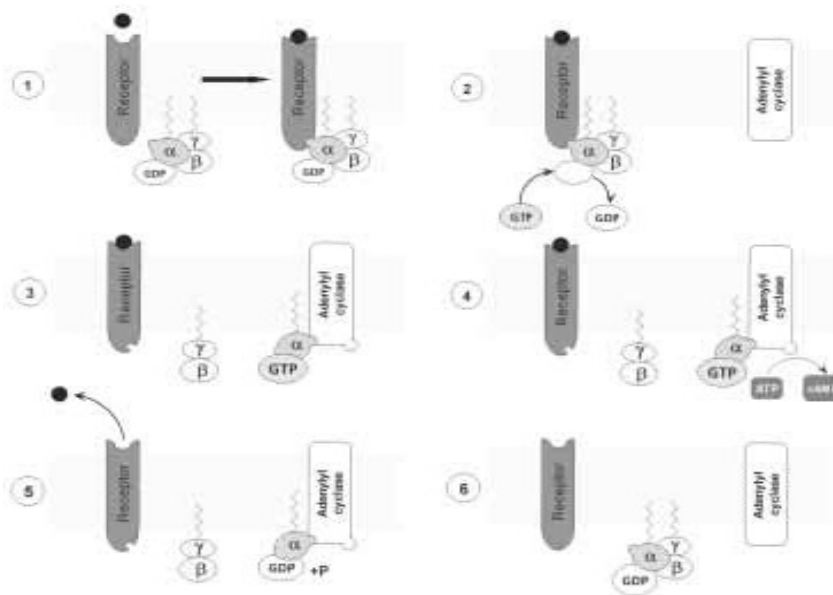
Los receptores adrenérgicos alfa-2 están localizados en terminales nerviosas presinápticas. Activación de estos receptores inhibe la actividad de la adenilciclase. Por lo tanto disminuye la entrada de calcio hacia la terminal neuronal, por lo cual limita subsecuentemente la exocitosis de vesículas que contienen norepinefrina. Por lo tanto los receptores alfa-2 crean una retroalimentación negativa que inhibe la liberación futura de norepinefrina de la neurona<sup>1</sup>. Lo más importante que la estimulación de los receptores alfa-2 en el sistema nervioso central causa sedación y reduce flujo simpático, lo cual lleva a vasodilatación periférica y disminuye la presión sanguínea. Una de las mayores densidades de receptores alfa-2 se ha detectado en el Locus Cereleus una fuente de innervación noradrenergica del cerebro frontal y un importante modular de la vigilia. Los efectos sedativos de los alfa-2 se atribuyen a la inhibición de este núcleo. La hiperpolarización de neuronas en el Locus parece ser un factor importante para iniciar el mecanismo anestésico.

Funciones fisiológicas asociadas con los receptores Alfa-2

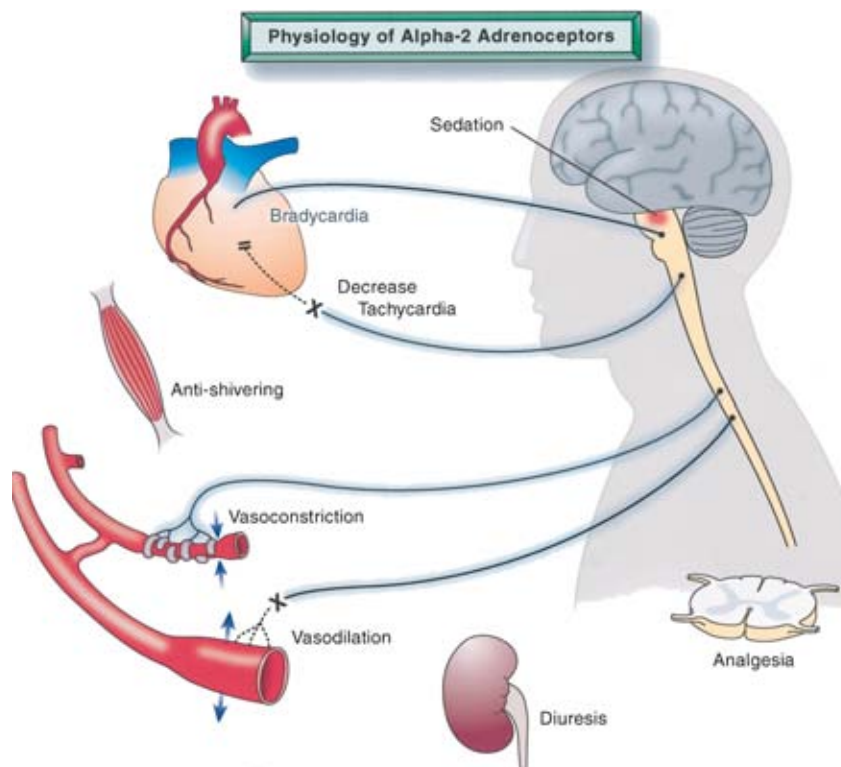
<b>Localización</b>	<b>Función</b>
Tejido adiposo	Inhibición de la lipólisis
Sistema nervioso central	Neurotransmisión efectos complejos
Adenohipofisis	Estimulación de la liberación de la GH
Riñón (células yuxtaglomerulares)	Inhibición de la liberación de renina
Páncreas ( células beta)	Inhibición de la liberación de insulina
Ojo	Reducción de la presión intraocular
Plaquetas	Agregación
Ganglios simpáticos	Hiperpolarización
Músculo liso de los vasos	Contracción

Hay 3 subtipos de alfa-2 agonistas  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ ,  $\alpha_2C$ , estos subtipos de receptores están distribuidos desigualmente, responsables de algunas pero no de todas de las acciones de los receptores alfa-2; por ejemplo los  $\alpha_2B$  media la respuesta a corto tiempo la respuesta hipertensiva donde el  $\alpha_2A$  es responsable de la respuesta simpaticolítica y anestésica. Todos los subtipos producen una acción celular activando la proteína G; por esto no hay selectividad agonista por lo tanto el deseo de producir una acción deseada discreta y única de una  $\alpha_2$  (ej. Analgesia) sin producir otro efecto no deseado (ej. Hipotensión) es elusivo. La proteína G se une al mecanismo efector, el cual parecer diferenciarse dependiendo en el receptor del subtipo (y posiblemente al la localización del receptor). Por ejemplo el receptor  $\alpha_2A$  parece que se une un una forma inhibitoria en los canales de calcio en el Locus, en donde, en la vasculatura de  $\alpha_2B$  se une en una forma exitatoria en el mismo mecanismo efector.





Porque todos los agonistas  $\alpha_2$  tienen un anillo imidazol en su estructura, estos compuestos interactúan con los receptores imidazoles. No es común que estos receptores que traducen respuestas cardiovasculares a  $\alpha_2$  agonistas ya que estudios que cada propiedad de los agonistas  $\alpha_2$  son mediados por adrenoceptores  $\alpha_2$  (con posible excepción de tono vagal exagerado)<sup>2</sup>.



En adición los efectos bien documentados de hipnosis, sedación, analgesia y ansiolisis de los alfa-2 agonistas, la memoria espacial también puede ser

modulada vía adrenoreceptor subtipo  $\alpha_2A$ , en humanos representa el primer agente que resalta en vez de disminuir la función cognoscitiva. Drogas que activan adrenoreceptores  $\alpha_2C$  pueden que tengan un valor terapéutico a desordenes asociados con respuesta aumentada de susto y de déficit sensoromotor, como la esquizofrenia, síndrome de déficit de atención, estados de supresión de drogas. Agonistas alfa-2 han demostrado limitar el daño morfológico y funcional del sistema nervioso (focal y global) después de lesiones isquémicas o traumáticas<sup>2</sup>.

Por más de una década los alfa-2 agonistas se ha usado para dar anxiolisis preoperatoria y para disminuir los requerimientos anestésicos intraoperatorios. Recientemente se han utilizado para sedación, en varios estudios donde se requirió ventilación mecánica en el postoperatorio, a los pacientes se les administro alfa-2 agonistas, encontrando los requerimientos disminuyeron significativamente que con el propofol, una sedación única se produjo en donde los paciente podían ser despertados rápidamente, y regresados al sueño cuando se dejaban<sup>2</sup>.

En pacientes que son sometidos a cirugías de oído, nariz o faringe con anestesia general (inducción con propofol, vecuronio y fentanilo) la incidencia de escalofríos postoperatorias fue de un 40%, los cuales se pueden eliminar al administrar alfa-2 agonistas previo a la emersión, también se puede reducir la incidencia de escalofríos con anestesia epidural<sup>3</sup>.

Los agonistas alfa-2 median su efecto cardiovascular a través de la activación de receptores en sistema nervioso central y periférico, y a través de de la activación receptores postsinapticos de los órganos. La activación de receptores presinapticos en nervios simpáticos y del sistema nervioso central induce a la simpaticolisis, en donde la activación de receptores vasculares causa vasoconstricción (a través de receptores alfa-2 en el músculo liso), y vasodilatación (a través de receptores en las células endoteliales). La respuesta clásica cardiovascular es bifásica, con un aumento corto e inicial de la presión arterial, seguido por una disminución de larga duración de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca<sup>4</sup>. La respuesta inicial es el resultado de la activación postsinaptica después enmascarada por la simpaticolisis. Información actual de los efectos de los receptores alfa-2 en la activación del flujo coronario se ha derivado de pacientes con dolor toracico que fueron tratados con cateterizacion y se les aplico una infusión directa de agonistas alfa-2 en la vasculatura coronaria, atenúa el flujo sanguíneo coronario. Este efecto es aumentado por la aterosclerosis y se asocia con un aumento significativo en la producción de lactato miocárdico<sup>4</sup>.

El mayor acercamiento para reducir la isquemia miocárdica perioperatoria y mejorar la sobrevida a largo tiempo incluye modificar de técnicas anestésicas y terapia profiláctica. En estudios donde se realizó simpaticolisis preoperatoria, la isquemia miocárdica y la taquicardia intra y postoperatoria se redujo significativamente.

Los alfa-2 agonistas muestran un efecto potente neuroprotectivo, a través de su efecto directo sobre la vía de la adenilciclasa en la señal de la cascada intracelular en vez de un efecto directo a través de la reducción en la liberación de glutamato excitotóxico o de catecolamina. Proteínas cinasas como la quinasa de adhesión focal (PAK) muestra un control prominente en las vías de señales y se ve en eventos rápidos como el potencial de acción y la liberación de neurotransmisores. La forma isométrica de la PAK es activada por varias señales extracelulares que usan un número restringido de vías intracelulares, y el aumento de calcio intracelular y la activación de la familia de la proteína quinasa C (PKC) representa un paso mayor para la formación de PAK. Se ha demostrado que la PAK muestra propiedades antiapoptóticas. Los alfa-2 agonistas aumentan la fosforilación de la PAK, este efecto es mediado a través de la activación de la vía de la adenilciclasa. También hay evidencia que el acondicionamiento atenúa la disminución de la PAK; estos efectos correlacionan con un efecto neuroprotectivo de los alfa-2 agonistas.

Estudios han demostrado que los agonistas alfa-2 ya sea solos o combinados con anestésicos locales, opioides, son altamente efectivos en el tratamiento de dolor de corto plazo. Los requerimientos analgésicos intraoperatorios (incluyendo cesáreas) se redujeron cuando se aplicaron agonistas alfa-2 vía neuroaxial. Alfa-2 agonistas se han usado exitosamente en el manejo de dolor postoperatorio en población diversa como obstétrica o pediátrica, y se han administrado por diferentes rutas, incluyendo el bloqueo intercostal. Usar alfa-2 agonistas en lugar de opioides evitan el problema de depresión respiratoria, prurito, y retención urinaria.

Manejo del dolor después de lesión térmica, puede ser un problema porque el uso rápido escalonado de dosis de opioides y el gran potencial de adicción. La taquicardia y la hipertensión pueden ser también problemas para pacientes con enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado que los alfa-2 disminuyen el 50% de los requerimientos de fentanilo y también atenúa el estado hiperdinámico de estos pacientes.

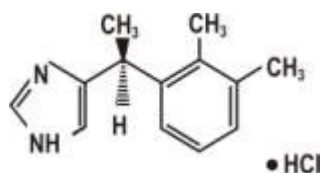
La actividad de los canales de K-ATP juega un papel en el proceso nociceptivo, y varios estudios sugieren que también juegan un papel en la

modulación del dolor. La apertura de canales de K-ATP en la neurona es la clave de mecanismo del efecto inhibitorio de los opioides, administración de abridores de canales de de K-ATP intracerebroventriculares puede potenciar la analgesia inducida por morfina. En adición los canales de K afectan la acción de de los agonistas alfa-2<sup>6</sup>. Receptores alfa-2 se han encontrado en la sustancia gelatinosa de la columna espinal, comúnmente asociados a receptores opioides mu. La analgesia de los alfa-2 puede ser aumentada con agonistas mu<sup>7</sup>.

## 2.- DEXMEDETOMIDINA (PRECEDEX)

La Dexmedetomidina (Precedex) fue aprobada por la FDA norteamericana en diciembre de 1999 con la indicación de sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación mecánica en al ámbito de los cuidados intensivos durante no mas de 24 horas, usada en infusión continua IV. Actualmente no esta comercializada en ningún país de la Unión Europea<sup>10</sup>.

La Dexmedetomidina es un agonista alfa-2 selectivo y potente. Químicamente descrito como (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimethylfenil) ethil]-1H-imidazole monohidroclorico y tiene un peso molecular de 236.7 y su formula empírica es  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ .



Dexmedetomidina HCl es un polvo blanco, libre soluble en agua y su pKa es 7.1. Es distribuido como una solución clara sin color, isotónica con un pH de 4.5 a 7.0. Su coeficiente de partición en octanol: agua a un pH de 7.84 es de 2.89. Cada mililitro de “Precedex” contiene 118mcg de dexmedetomidina HCl (equivalente a 100mcg de Dexmedetomidina base)

y 9mg de cloruro de sodio en agua. La solución es libre de preservativos o de estabilizadores químicos<sup>8</sup>.

La selectividad es mayor que la de la Clonidina, por lo que es considerado un agonista puro ya que la Clonidina es un agonista parcial. La combinación de sus propiedades alérgicas, ansiolíticas, sedativas/hipnóticas y además de su efecto mínimo en la ventilación lo hace apropiado para su uso en el periodo perioperatorio<sup>8</sup>.

## **2.1.- FARMACOCINETICA**

La farmacocinética de la Dexmedetomidina es mejor descrita por un modelo tri-compartamental. Hay evidencia que la Dexmedetomidina induce cambios en las resistencias vasculares sistémicas, el gasto cardíaco modestamente altera la farmacocinética de la Dexmedetomidina. Estudios han demostrado que la Dexmedetomidina tiene una farmacocinética no lineal dependiente de concentración<sup>14,15</sup>.

Después de la administración intravenosa de dexmedetomidina muestra los siguientes parámetros farmacocinéticos; rápida fase de distribución con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 6 minutos, una vida media de eliminación de aproximadamente 2 horas, un volumen de distribución estable ( $V_{ss}$ ) de aproximadamente 118 litros. Su eliminación es estimada aproximadamente de 39hr/l (el peso estimado para esta eliminación es de 72kg).

Parámetro	Infusion de carga (min)/Duración total infusión (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Dexmedetomidina Concentración (ng/mL) /Dosis (mcg/kg/hr)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
<b>t<sub>1/2</sub>* , hora</b>	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
<b>CL, litro/hora</b>	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
<b>V<sub>ss</sub>, litro</b>	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
<b>Avg con. Ng/mL</b>	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

La Dexmedetomidina muestra una cinética en las dosis entre 0.2 a 0.7 mcg/kg/hr, cuando se administra en una infusión hasta de 24hrs.

## 2.2.- DISTRIBUCION

En estado estable el volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) de la Dexmedetomidina es aproximadamente de 118lt. La unión a las proteínas de la Dexmedetomidina en promedio es de 94% y es constante a través de diferentes concentraciones. La unión a proteínas es similar entre masculinos y femeninos. La fracción que se une a proteínas disminuye significativamente es sujetos con insuficiencia hepática comparado con personas sanas. El desplazamiento de la Dexmedetomidina por el fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaina con cambios insignificantes en la unión a proteínas se observo. El desplazamiento de fenitoina, warfarina, ibuprofen, propranolol, teofilina y digoxina por la Dexmedetomidina no parece ser significativo.

## 2.3.- METABOLISMO

La Dexmedetomidina lleva una biotransformación casi completa con muy poca Dexmedetomidina sin cambios excretada en orina y heces. Biotransformación involucra ambos gluconidación y también metabolismo por el citocromo P-450. La mayor vía de metabolismo de la Dexmedetomidina son N-gluconidación directa para metabolitos inactivos; hidrolización alipatico (mediada primariamente por CYP2A6) de la Dexmedetomidina para generar 3-hidroxi-dexmedetomidina, la gluconidación de 3-hidroxi-dexmedetomidina y 3-carboxi-dexmedetomidina; y la N-metilación de la Dexmedetomidina para generar 3-hidroxi N-metil-dexmedetomidina, 3-carboxi N-metil-dexmedetomidina, y N-metil O-glucoride dexmedetomidina.

## **2.4.- ELIMINACION**

La eliminación terminal de vida media de la Dexmedetomidina es aproximadamente de 2 horas y la clearance es estimado de aproximadamente de 39L/h. En estudios se ha demostrado que 95% de la dexmedetomidina se recobro en la orina y 4% en las heces. Dexmedetomidina sin cambios se encontró en la orina. Aproximadamente 85% se excreta en la orina las primeras 24hrs después de la aplicación.

La farmacocinética de la Dexmedetomidina no fueron significativamente diferentes en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min), comparados con sujetos sanos. Pero la cinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no se ha evaluado en pacientes con falla renal. Ya que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina es posible, que se puedan acumular en infusiones de largo tiempo.

En sujetos con varios grados de insuficiencia hepática, valores de clearance de la dexmedetomidina fueron menores que en sujetos sanos. Los valores de clearance en pacientes con insuficiencia leve, moderada y severa fue de 74%, 64% y 52% respectivamente, que en aquellos observados en sujetos normales. Aunque Dexmedetomidina es de dosis efecto, puede ser necesario considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## **2.5.- EFECTOS SECUNDARIOS**

Los efectos secundarios más frecuentemente observados en un estudio realizado a 387 pacientes en UCI que recibieron infusiones de Dexmedetomidina para sedación incluyeron: hipotensión (30%), nausea (11%), bradicardia (8%), fibrilación auricular (7%), hipoxia (6%), dolor (3%).

En algunos pacientes que han recibido dexmedetomidina están alertas cuando se estimulan. Reportes de hipotensión y bradicardia se han asociado al uso de infusiones, si intervención medica es requerida, el tratamiento puede incluir disminución o parar la infusión, aumento en la administración de líquidos IV, elevación de las extremidades inferiores y el uso de agentes presores. Ya que la Dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por estímulo vagal, clínicos deben estar preparados para intervenir. La administración de agentes anticolinérgicos (ej. Atropina), debe de ser considerado para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos la atropina y el glucopirrolato fueron efectivos en el tratamiento de la bradicardia inducida por Dexmedetomidina. Pero pacientes con disfunción cardiovascular medidas mas avanzadas serán necesarias<sup>9</sup>.

## **2.6.- INTERACCION CON DROGAS**

Estudios no han encontrado evidencia de interacciones por drogas mediadas por el citocromo P-450 son de relevancia clínica. La co-administración de dexmedetomidina con anestésicos, sedentes, hipnóticos y opioides es probablemente que se potencialicen sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con Sevofluorane, Isofluorane, propofol, alfentanil y midazolam. No se han demostrado interacciones farmacocinéticas con dexmedetomidina e isofluorane, propofol, alfentanil y midazolam. Pero debido a interacciones farmacodinámicas, cuando se administran con Dexmedetomidina, una reducción en la dosis puede requerirse. Con el uso de bloqueadores neuromusculares no se ha encontrado un aumento importante de la magnitud del bloqueo neuromuscular.

## **2.7.-PRECAUCIONES**

Cuidado se debe tener cuando se administra dexmedetomidina en pacientes con bloqueo cardiaco severo y/o disfunción ventricular severa. Porque disminuye la actividad de sistema nervioso simpático; la hipotensión y bradicardia se puede esperar que sea más pronunciada en pacientes hipovolemicos y en aquellos con diabetes o hipertensión crónica y en pacientes geriátricos. En situaciones donde otros vasodilatadores o agentes cronotropicos negativos son administrados, la co-administración de Dexmedetomidina puede tener un efecto farmacodinámico aditivo y se deben usar con precaución.



Se ha observado una hipertensión transitoria durante la dosis de carga en asociación con el efecto vasoconstrictor periférico de la Dexmedetomidina. El tratamiento de la hipertensión generalmente no es necesaria, aunque reducción en la administración de líquidos es deseado.

La infusión de Dexmedetomidina no se debe co-administrar en el mismo catéter con plasma o sangre, porque compatibilidad física no se ha establecido. La seguridad y la eficacia de la Dexmedetomidina no se ha evaluado en infusiones por mas de 24 horas, por lo que no esta indicada en infusiones por mas de 24hrs. Aunque no hay estudios específicos en donde se interrumpe abruptamente infusiones administradas crónicamente, síntomas de retiro similares a la clonidina, pueden resultar. Estos síntomas incluyen nerviosismo, agitación y cefaleas, acompañados por un aumento rápido de la presión arterial y elevación de las concentraciones de catecolamina en plasma. Por lo que la Dexmedetomidina no se debe de administrar por más de 24hrs.

Aunque la Dexmedetomidina no tiene efecto en la estimulación de la liberación de cortisol por la ACTH en una sola dosis, se ha encontrado que en infusiones por más de 24hrs, la respuesta del cortisol a la ACTH fue disminuida por aproximadamente un 40%.

Los efectos mas notable que se han encontrado en la sobredosificación de la Dexmedetomidina: bloqueo A-V de primer y segundo grado los cuales se resolvieron espontáneos al suspender la administración; bradicardia e hipotensión severa y con dosis mayores a 19 mcg/kg puede llegar a paro cardiaco.

## **2.8.-MECANISMO ACCIÓN**

Dexmedetomidina fármaco agonista alfa-2 adrenergico selectivo y su mecanismo de acción es a través de la activación de la proteína G. En donde además de la inhibición de la adecil-ciclase, también la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el intercambio de sodio-hidrogeniones al interior de las plaquetas y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarización la célula, lo que constituye un medio de suprimir la actividad neuronal.

Acción hipnótico-sedante disminuye en forma de dosis dependiente las concentraciones de AMPC cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista Yohimbina. A nivel de los receptores, la Dexmedetomidina ejercería su acción hipnotico-sedante a nivel del "locus ceruleus" mediante su unión a receptores alfa-2A de este grupo celular, que provocaría una disminución de la liberación de noradrenalina, siendo su efecto inhibido

por el antagonista selectivo Atipamezole. Al inhibir la liberación de noradrenalina en el locus ceruleus disminuye la actividad noradrenergica en la vía ascendente hacia el cortex, habiéndose establecido que tanto la neurotransmision noradrenergica como de la serotoninergica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño.

Acción anestésica, los agonistas alfa-2 tiene la propiedad de disminuir los requerimientos de otros fármacos en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto estaría en relación y explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenergico propia de los agonistas alfa-2, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de alfa-2, diferente del receptor presinaptico autoinhibidor de las vías adrenergicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles, provocada por los alfa-2 agonistas. El oxido nítrico también jugaría un papel mediador en las acciones anestésicas de estos fármacos, así la Dexmedetomidina produce un descenso en la concentración del AMPc en el cerebelo, efecto que es suprimido se inhibe la síntesis de oxido nítrico. No se ha encontrado que los receptores imidazolinicos estén implicados en las acciones anestésicas de la Dexmedetomidina. La infusión de dexmedetomidina causa un moderado descenso en el volumen de ventilación minuto, y hay un aumento en la PaCO<sub>2</sub>. Estos efectos son similares en el grado de magnitud en los encontrados en el sueño profundo; y estos efectos son menos pronunciados que en los pacientes recibiendo opioide IV o anestésicos volátiles<sup>23</sup>.

Otras acciones de la Dexmedetomidina provocan un descenso de la presión intraocular, por una disminución de la producción del humor acuoso. Ejerce una acción diurética y natriurética. Dexmedetomidina causa un descenso del flujo sanguíneo cerebral. Inhibe el vaciado gástrico y el transito intestinal, además de causar sequedad de boca. También produce hiperglicemia por disminución e la secreción de insulina.

Interacciones de la Dexmedetomidina con los bloqueadores de Ca<sup>+</sup>, antagonizo todos los efectos hemodinamicos a nivel sistémico y coronario con la administración de la Dexmedetomidina. La administración aguda de Nifedipino restituyo la respuesta hipnótica de dexmedetomidina en pacientes que habían hecho tolerantes a la Dexmedetomidina, mediante su administración crónica; mientras el tratamiento crónico de Verapamilo incremento significativamente la duración del efecto hipnótico y anestésico de la Dexmedetomidina.

Bradicardia severa seguida a la aplicación de alfa-2 agonistas este bien documentado, un gran número de factores puede contribuir a la bradicardia y puede llegar a la asistolia, puede ser debido a una disminución del efecto simpático central y un aumento en el parasimpático que produce la dexmedetomidina. La respuesta a la bradicardia puede ser aumentada con el uso de otros medicamentos con efecto cronotrópico negativos o efectos vágales. Se ha observado que en el tratamiento de la miastenia gravis hay un aumento de acetil colina en receptores muscarínicos, estos a nivel cardíaco producen un cronotropismo negativo; también se ve este efecto con el uso comitante con digitalices, bloqueadores de calcio y beta bloqueadores<sup>24</sup>.

La dosificación ha sido empleada en una amplia variedad de dosis y vías de administración en los diversos estudios clínicos realizados durante el desarrollo clínico de esta sal. En los estudios en los que fue empleado como premedicación, la vía de administración mas usada fue la intramuscular, siendo la dosis habitual de 1 a 2 mcg/Kg, no estando indicado el bolo IV rápido debido a los fenómenos hipertensivos que puede desencadenar.

La biodisponibilidad de la Dexmedetomidina es de 70 a 80%. En promedio el pico de concentración de plasma se obtuvo en los 15min de su aplicación intramuscular, comparado con las concentraciones plasmáticas que resultan en menos de 5min cuando se administran intravenoso con la misma dosis. La absorción intramuscular tiene un perfil bifásico con absorción rápida temprana, y presenta alteraciones hemodinámicas menos severas<sup>15</sup>.

El locus cereleus esta unido a una variedad de procesos reguladores fisiológico, incluyendo regulación del sueño, atención, orientación, aprendizaje y memoria, nocicepción y funciones autonómica y endocrina. Registro electrofisiológicos de neuronas de locus han demostrado que descargas espontáneas de estas células se relacionan con el grado de vigilancia, y alcanzando su mínimo durante el sueño paradójico. Los opioides y los agonistas alfa-2, hiperpolarizan y callan las neuronas del locus por un mecanismo diferente<sup>18</sup>.

Acción antinociceptiva, predominante sobre el receptor de la medula espinal. La administración sistémica produce efectos sedantes y antinociceptivos, mientras que la administración intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva. Sin embargo, pese al concepto de que la analgesia proporcionada por la dexmedetomidina es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección en el locus cerúleo produce antinocicepción, que podría ser revertida con la administración de antagonistas alfa-2 como el Atipamezole.

En 1974, Paalzow fue el primero en demostrar el efecto analgésico de la Clonidina, habiendo sido ampliamente estudiada desde entonces. Clonidina ha sido empleada por vía oral, rectal, IM, IV y a diferencia de Dexmedetomidina son numerosos los estudios en los que se ha estudiado su empleo por vía epidural e intratecal. Los efectos analgésicos de Dexmedetomidina por vía intraespinal han sido estudiados en animales de experimentación y solo se ha publicado un trabajo, en el que se administró a pacientes para tratar el dolor postoperatorio.

En animales de experimentación, anfibios, monos, perros o ratas la administración de Dexmedetomidina tanto por vía sistémica como intratecal produce respuestas que pueden ser identificadas como un efecto analgésico<sup>14</sup>.

Los estudios en seres humanos se han llevado a cabo en voluntarios o en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía. Así en voluntarios sanos Dexmedetomidina a dosis de 0,25 a 1 mcg/Kg IV causaron un descenso significativo en la puntuación de la escala visual analógica en pruebas de dolor causado por un torniquete. Administrada a pacientes que se iban a intervenir de histerectomía abdominal, dexmedetomidina fue tan efectiva como fentanilo para lograr un efecto analgésico. En pacientes sometidos a cirugía ambulatoria de la mano, la premedicación con 1 mcg/Kg de Dexmedetomidina previa a la cirugía causó una disminución significativa de las necesidades de analgésicos opiáceos y en el postoperatorio ningún paciente del grupo tratado con dexmedetomidina requirió analgesia suplementaria, frente a cuatro en el grupo placebo. En el postoperatorio de la cirugía del bloqueo tubario 0,4 mcg/Kg IV de Dexmedetomidina fueron tan efectivos como una dosis de oxicodona en el alivio del dolor postoperatorio y superiores a diclofenaco, causando una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea. Por último, en pacientes postoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron Dexmedetomidina o placebo para conseguir la sedación postoperatoria, el consumo de morfina como analgésico fue un 50% menor en los pacientes sedados con Dexmedetomidina.

Recientemente el interés por la actividad analgésica de los agonistas adrenérgicos alfa-2. Se ha demostrado que producen sedación, ansiolisis, y modera los reflejos hemodinámicos involucrados en la laringoscopia. Se ha demostrado que la Dexmedetomidina tiene actividad analgésica cuando se administra oralmente, perenteralmente e intramuscular. Los efectos antinociceptivos intraespinales son independientes de los mecanismos de

los receptores opioide, y son debido a la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa-2 espinales<sup>15</sup>.

Ensayos clínicos utilizando agonistas alfa-2 como analgésicos en la practica anestésica están en desarrollo. El descubrimiento de subtipos de los receptores alfa-2 abre la posibilidad de hacer a medida los efectos deseados a través de la estimulación selectiva. Subtipo selectivo de agonistas, por ejemplo, puede producir analgesia intensa sin los efectos secundarios como bradicardia e hipotensión. Se sabe que los receptores alfa-2 se encuentran localizados en las astas dorsales de la medula espinal. Los subtipos de los agonistas alfa-2 presentes demostrados farmacológicamente en el sistema nervioso; los receptores alfa-2A en la corteza cerebral y el receptor alfa-2C en el núcleo caudal. Se ha concluido que la medula espinal contiene receptores alfa-2<sup>a</sup><sup>15</sup>.

A nivel de la medula espinal, densidad de receptores alfa-2 son mayores a nivel sacro que en región torácico o lumbar. La diferencia en la relación de materia gris con la blanca puede ser la causa de estos cambios en la densidad<sup>15</sup>. Los alfa-2 en la espina dorsal se encuentra también en las terminales primarias aferentes, interneuronas y vías descendentes de norepinefrina que contiene grupos de células A5, A6 (locus ceruleus), y A7 (subceruleus) en el Pons<sup>19</sup>.

Administración epidural de Dexmedetomidina es absorbido rápidamente en el líquido cerebroespinal y llega a receptores en la medula espinal. La dosis requerida para administración epidural es aproximadamente 5 veces menor que la requerida para dosis sistémica. Una ventaja mayor del requerimiento de dosis en el potencial de la reducción de los efectos secundarios cuando se compara a la administración sistémica. Varios estudios han demostrado que la ventana terapéutica es estrecha después de la administración de alfa-2, porque efectos secundarios motores y sedativos comúnmente ocurren con el mismo rango de dosis para la analgesia<sup>19</sup>.

Opioides y agonistas alfa producen respuestas similares (analgesia y sedación), pero muestran diferencias farmacológicas diferentes, los agonistas alfa no producen depresión respiratoria, rigidez muscular o efectos gastrointestinales o prurito. Los opioide y los agonistas alfa actúan sinérgicamente con respecto a su efecto analgésico donde la respuesta hipnótica de los agonistas alfa-2 es aumentada por los receptores mu opioides. Esto ha llevado al concepto que la combinación de un opioide y un agonista adrenérgico pueden ser usado en pacientes quirúrgicos evitando los efectos secundarios, así como disminuir las dosis de cada agonista se usan para obtener el mismo efecto.

La tolerancia al efecto analgésico de la morfina se produce después de administración prolongada, para mitigar los efectos de la tolerancia de la morfina se puede sustituir por agonistas alfa hasta que la sensibilidad a la morfina se restaura. El uso de la Dexmedetomidina se puede utilizar durante el desarrollo de la tolerancia de la morfina. Además de potencializar la hipnosis y la analgesia por la morfina que esta aun activa en estado de tolerancia. Se confirmo que los receptores mu-opioide aumenta ambos efectos, analgésico e hipnótico, de los agonistas alfa-2. Pero el efecto hipnótico de la combinación de la dexmedetomidina y de la morfina se pierde después de 5 días de uso, esto puede ser debido a la tolerancia cruzada<sup>16</sup>.

Los receptores que median la acción de los opioide y de los agonista alfa-2 son diferentes, estos receptores coexisten en la misma célula, además las vías de transducción son similares y pueden ser compartidas por 2 receptores en la misma célula. Hay una amplificación en cada paso en la señal de la vía de transducción así como la activación de los componentes moleculares por un agonista y por otro agonista, este mecanismo puede ser responsable por el efecto potencializador<sup>30</sup>. El mecanismo molecular para el desarrollo de la tolerancia a los opioides parece que involucra la disfunción de la proteína G que normalmente se une a e inhibe la adenil ciclasa. Como resultado de la interrupción en la eficacia de la unión, la adenil ciclasa no es inhibida causando AMPc dependiente de la proteína kinasa en el locus ceruleus. Ya que una disminución del AMPc y del AMPc dependiente de la actividad de la proteína kinasa es un requerimiento absoluto para la respuesta del efecto hipnótico de la Dexmedetomidina que puede ser traducido en el locus ceruleus. Interesantemente la adenil ciclasa parece estar involucrada en el efecto analgésico de la Dexmedetomidina en la medula espinal<sup>16</sup>.

Acetil colina liberada en la medula espinal produce analgesia primariamente por acción en receptores muscarinicos, la activación de estos receptores facilita la liberación de GABA en la lamina II para inhibir la liberación de glutamato. La liberación de acetil colina es aumentada por los analgésicos incluyendo administración sistémica de morfina. Administración intratecal de Dexmedetomidina aumenta las concentraciones de este neurotransmisor en pacientes con dolor y que intratecal induce descanso en la hipersensibilidad de estímulos mecánicos con lesión en nervios periféricos es bloqueado por la atropina, donde la atropina no bloquea el efecto de la Dexmedetomidina. La lesión de nervios reduce los receptores adrenérgicos 2A pero no los 2C que se encuentran en lo profundo de las astas dorsales, la terminación normal de fibras grandes y el lugar de los cuerpos celulares colinérgicos los cuales coexpresa al

adenoreceptor 2C. Que cuando es activado por la Dexmedetomidina para reducir la alodinia mecánica después de lesión de los nervios<sup>18</sup>.

Se ha demostrado que la Dexmedetomidina tiene una dosis dependiente y desarrollo al regular la analgesia. Reversión de la hiperalgesia puede ser revertida a todas las edades. Aunque las dosis requeridas son menores a menor edad los cuales son más sensitivos a efectos sedativos. Receptores alfa-2 funcionalmente se unen a proteínas G desde desarrollo temprano y tiene una influencia inhibitoria en actividad neuronal.

Las propiedades analgésicas y sedativas de la dexmedetomidina hacen de este farmaco se escoja como adyuvante de la anestesia para que el paciente se mantenga despierta y con posibilidad de mover los miembros inferiores para verificar posibles lesiones traumáticas en el sistema nervioso en las cirugías de corrección de escoliosis. O el uso en dosis elevadas y acompañados de depresores respiratorios permite que los pacientes sean fácilmente despertados permaneciendo cooperativos. Como sus propiedades farmacocinéticas la dexmedetomidina el mantenimiento de la hipotensión disminuye el sangrado intraoperatorio. El uso de dexmedetomidina satisface las necesidades analgésicas post-operatorias disminuyendo el uso de analgésicos opioides<sup>19</sup>.

La interacción entre alfa 2 agonistas y ketorolaco es un efecto de sinergismo, ya que el ketorolaco no tiene efecto por si solo pero aumenta el efecto de los alfa 2 agonistas. Los alfa 2 agonistas actúan por diferente mecanismo sus receptores se encuentran pre y post sinápticos localizados a las terminales primarias en la medula espinal los cuales disminuyen la liberación de neurotransmisores excitatorios por la estimulación nociceptiva en la medula espinal, las cuales incluyen substancia P, calcitonina y glutamato; además estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos hiperpolariza las neuronas de la hasta dorsal indicando efectos postsinápticos. En contraste los inhibidores de la COX previenen la síntesis primariamente la PGE2 en la medula espinal. Las prostaglandinas actúan pre y postsinápticos para aumentar la transmisión neurotransmisora en la medula espina, reflejando en una liberación exagerada de glutamato, calcitonina y sustancia P y a una respuesta exagerada a su liberación<sup>22</sup>.

### 3.- DOLOR

El dolor es quizá uno de los síntomas más comunes que se presenta en una enfermedad, es una experiencia sensorial y emocional desagradable que experimenta la persona de una manera que es única para él, razón por la que el dolor es referido y vivido en cada paciente de manera diferente. El dolor es además un problema para el paciente, ya que puede ser grave, muy intenso y causar molestia y sufrimiento; puede incluso provocar incapacidad para realizar las actividades normales de cualquier persona, incluso aquellas recreativas o laborales, esenciales para la adecuada salud mental. La importancia fisiológica del dolor es que tiene un significado biológico de preservación de la integridad del individuo, es un mecanismo de protección que aparece cada que hay una lesión presente o parcial en cualquier tejido del organismo, que es capaz de producir una reacción del sujeto para eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Por estas razones instintivas, los estímulos de carácter doloroso son capaces de activar a todo el cerebro en su totalidad y poner en marcha potentes mecanismos que están encaminados a una reacción de huida, retiro, evitación y/o búsqueda de ayuda para aliviarlo<sup>33</sup>.

El dolor es entonces un mecanismo de alerta que indica al individuo la posibilidad de daño inminente o manifiesto, de mal funcionamiento del propio organismo; está encaminado para que el individuo considere esto y busque auxilio.

Se han realizado diversas clasificaciones del dolor, las cuales son variables dependiendo del autor, pero básicamente podemos definir dos modalidades: dolor agudo (<6 meses) y dolor crónico (>6 meses).

El dolor agudo se percibe de 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el sistema nervioso central a través de fibras de una alta velocidad de conducción ( $A\delta$ ). Dura segundos, minutos o incluso días; pero generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. En la mayor parte de las ocasiones es producido por estimulación nociva, daño tisular o enfermedad aguda; el dolor agudo casi no se percibe en algún tejido profundo del organismo.

El dolor crónico tarda 1 segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días, persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un proceso patológico crónico que provoca



dolor continuo; se relaciona con las estructuras profundas del cuerpo; no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable<sup>17</sup>.

### **3.1.- ANATOMÍA DEL DOLOR.**

Las vías involucradas en la transmisión de los impulsos dolorosos comienzan en receptores especiales denominados nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres que se encuentran en diferentes tejidos corporales como son piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascias, cápsulas de tejido conectivo, periostio, hoz cerebral; los demás tejidos apenas cuentan con terminaciones nociceptivas. Estos receptores a su vez transmiten la información a través de fibras nerviosas que son clasificadas. Dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C. Se ha calculado que hay cerca de 200 fibras tipo C por cm<sup>2</sup>. Las fibras A se subdividen a su vez en los tipos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . De todos estos tipos, solo los tipos A $\delta$  y C conducen los impulsos nociceptivos. En la primera sinapsis del asta posterior y a todo lo largo del eje neural existe una alta modulación de la transmisión de los impulsos aferentes.

Las fibras tipo A $\delta$  transmiten impulsos de origen mecánico y térmico que son correlacionadas con el dolor agudo; mientras que las fibras de tipo C conducen dolor crónico que son fundamentalmente de naturaleza química. Las fibras A y C terminan en neuronas de segundo orden en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde los neurotransmisores involucrados son la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). En el asta posterior, se logra un alto grado de procesamiento sensitivo que incluye la integración, selección, abstracción local y diseminación de estímulos, con lo que se logra la modulación de la nocicepción y otras sensaciones mediante un complejo procesamiento a nivel local, el cual es activado por los fenómenos de convergencia, sumación, excitación e inhibición, procedentes de la periferia, de interneuronas locales, del tallo cerebral y del cerebelo. Por esta situación, el asta posterior es un sitio de plasticidad notable y se le ha llamado compuerta, donde los impulsos dolorosos son “filtrados”, es decir, modificados en sus características<sup>17</sup>.

En esta compuerta las fibras del tacto penetran en la sustancia gelatinosa y sus impulsos pueden inhibir la transmisión de las fibras del dolor, quizá por inhibición presináptica. Esta compuerta es también el sitio de acción de la hiperalgesia y de los opioides.

Las fibras de tipo A $\delta$  terminan en las láminas I y V de Rexed y las de tipo C lo hacen en las láminas II y III. La lámina II y III corresponde a la

sustancia gelatinosa, de ella se originan las células de tracto espinoreticular (paleoespinotalámico), mientras que en la lámina I se conforma el tracto dorsolateral de Lissauer, que conduce información nociceptiva de una distancia de varios segmentos espinales, provienen de las fibras de tipo A $\delta$  que se bifurcan en esta zona hacia arriba y hacia abajo. En la lámina II y III hay células excitatorias que liberan sustancia P, ácido gamma-amniobutírico (GABA) y prostaglandina E (PGE).

Las fibras A y C terminan en interneuronas excitatorias que pueden ser de tipo INE (interneurona excitatoria) o en interneuronas inhibitorias (INI), las cuales bloquean la nocicepción. Las interneuronas INE establecen la sinapsis con la neurona involucrada con el acto reflejo. Hay que recordar que el cuerpo celular de las neuronas aferentes primarias se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal. De la lámina I emerge fibras que forman el haz espinotalámico directo (neoespinotalámico) que cruza la sustancia blanca anterolateral del lado contrario (contralateral) y asciende hacia la región ventrobasal del tálamo, lo hace junto a la vía del lemnisco medio el cual conduce tacto, por lo tanto, el dolor agudo es bien localizado. Algunas fibras terminan en el grupo nuclear posterior del tálamo. Desde estas áreas talámicas se transmiten los impulsos hacia otras áreas del cerebro y de la corteza somatosensitiva. El neurotransmisor de las células en la médula espinal es el glutamato.

Del tálamo ventrobasal salen múltiples proyecciones hacia la corteza cerebral, principalmente a las áreas somestésicas primaria y secundaria, a la ínsula y la parte anterior del giro del cíngulo. Las características del impulso nociceptivo que son transmitidas son de dolor agudo (localización, intensidad, cualidad). La vía paleoespinotalámica es un sistema más antiguo y conduce el dolor sordo y crónico a partir de las fibras tipo C. Las fibras periféricas de esta vía terminan en las láminas II y III de las astas dorsales. Después, la mayoría de las señales atraviesa una o más neuronas adicionales de axón corto del interior de las astas dorsales antes de penetrar en la lámina V. Aquí, la última neurona de la serie emite axones largos que en su mayoría se unen a las fibras de la vía rápida atravesando primero hasta el lado contrario de la medula ascendente hasta el encéfalo por esa misma vía anterolateral. Esta vía es mejor descrita como espinoreticular (anterolateral), la cual está vinculada con la reacción afectiva y autonómica del dolor, llega como su nombre lo indica, a la formación reticular, puente, áreas medulares, y núcleos talámicos mediales. Una décima a un cuarto parte de las fibras llegan hasta el tálamo, las demás terminan en una de las tres áreas siguientes:

- a) Los núcleos reticulares del bulbo, el puente y el mesencéfalo.
- b) El tectum del mesencéfalo

c) La sustancia gris que rodea el acueducto de Silvio. Estas regiones inferiores del encéfalo ayudan a distinguir los diversos tipos de dolor.

Este tracto contribuye al procesamiento afectivo de la nocicepción, por conexiones ascendentes de información procedente del cerebro y que se dirige a estructuras límbicas. La localización del dolor conducido por la vía paleoespinotalámica es mala. Los impulsos que llegan a la formación reticular del tronco encefálico, al tálamo y a otros centros inferiores permite la percepción consciente del dolor. Se supone que la corteza cerebral desempeña un papel importante en la interpretación de la calidad del dolor<sup>17</sup>.

El tracto espinomesencefálico asciende hasta el locus ceruleus (núcleo pontino cerca del IV ventrículo) por el cordón dorsal adrinérgico. La norepinefrina es el neurotransmisor de las fibras C, al igual que el glutamato, su degradación es lenta, razón para pensar que a esto se debe su efecto prolongado. La localización del dolor por el tracto espinoreticular es muy pobre.

A partir de estos dos tractos y de otros no conocidos, las regiones de la corteza que son activadas son: bilateralmente el vermis del cerebelo, putámen, tálamo, ínsula y corteza anterior del cíngulo; contralateralmente se activan las áreas somestésica primaria (SI) y secundaria (SII). La corteza motora suplementaria y área premotora ventral contralaterales también son activadas.

Las vías descendentes que modifican la actividad de todos los sistemas ascendentes son las fibras corticoespinales, originadas en el lóbulo parietal y terminan en el cuerno dorsal, y el tracto rafeespinal, que se origina en neuronas de los núcleos del rafe de la formación reticular de la médula oblonga, su mayor parte proviene del núcleo magno del rafe y del núcleo paragigantonuclear. Los axones amielínicos de este tracto atraviesan la parte dorsal del funículo lateral de la médula espinal y se cree que su neurotransmisor es la serotonina. Causa analgesia profunda por medio de péptidos opioides.

El dolor de tipo agudo y rápido se localiza con mucha más exactitud que el dolor del tipo lento y crónico. Pero si la estimulación de receptores del dolor no se acompaña de un estímulo simultáneo de receptores del tacto, no resultaría posible localizar con exactitud el dolor y se percibiría solamente en una zona de 10 cm alrededor del área estimulada. En cambio, cuando se estimulan al mismo tiempo los receptores táctiles que

excitan el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, la localización resulta casi exacta.

Se sugiere que las terminaciones de dolor de las fibras del dolor de tipo C secretan dos neurotransmisores: el glutamato y la sustancia P. La sustancia P se libera con mayor lentitud y su concentración se eleva en un plazo de segundos o incluso minutos. Se ha sugerido que la doble sensación de dolor que se percibe después de un estímulo doloroso podría obedecer a que el glutamato produce una sensación de dolor agudo, mientras que la sustancia P transmite una sensación más lenta<sup>17</sup>.

### **3.2.- FISIOLÓGÍA DEL DOLOR**

El proceso de transducción es el proceso primario en la fisiología del dolor, es llevado a cabo por los nociceptores; los cuales son activados en presencia de daño tisular o inflamación; procesos en los cuales se liberan sustancias que activan los receptores específicos de las fibras sensoriales; los cuales pueden activar directamente canales iónicos de voltaje o compuerta de ligando, o por medio de otros receptores asociados a proteínas G<sub>s</sub>, los cuales producen un aumento en la concentración intracelular de AMPc, que a su vez fosforila a proteincinasas. El proceso inflamatorio y el daño celular liberan una gran cantidad de sustancias que también actúan sobre los receptores; el efecto neto de todas estas sustancias y estímulos es excitar a la neurona y mover el potencial de membrana para llevar al umbral de disparo hacia el potencial de acción. Los nociceptores poseen un alto umbral, cuando se alcanza éste umbral y se produce un potencial de acción, impulsos nerviosos generados son conducidos a la médula espinal donde son liberados neurotransmisores excitadores, los cuales, mediante vías específicas como la espinotalámica espinoreticular y espinomesencefálica llegan al sistema nervioso central a partir del cuerno posterior de la médula espinal donde se libera también un gran repertorio de sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras, muchas de las cuales son neuropéptidos que no son encontrados en otras fibras nociceptoras. De ahí son enviados al tálamo, y del tálamo a diferentes lugares de la corteza como son SI, corteza anterior del giro del cíngulo, entre otras; las cuales son activadas en respuesta a el dolor.

Los neurotransmisores y mediadores liberados parecen ser los responsables de que los impulsos conducidos sean característicos de dolor. Prostaglandinas. Sensibilizan a los estímulos a los PAN (nociceptores aferentes primarios), vía AMPc activan directamente nociceptores directamente durante la inflamación. Sustancia P localizado en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal es transportada hacia la periferia y liberada después de la activación de los PAN. Intensifica el dolor por mecanismos que involucran inflamación, liberación de PG, liberación de

enzimas lisosomales, estimula citocinas y activa linfocitos. Oxido nítrico la sustancia P y bradicinina liberan ON de las células del endotelio vascular. Produce vasodilatación, activa guanilatociclasa que produce GMP el cual altera funciones celulares, parece participar en la hiperalgesia<sup>17</sup>.

## 4.- HIPOTESIS

La dexmedetomidina coadyuvante en la analgesia postoperatoria.

## 5.- JUSTIFICACION

Basado en reportes recientes control inadecuado del dolor post quirúrgico continua siendo un problema en un gran numero de hospitales. Donde esto es también para pacientes que tuvieron cirugía ambulatoria no se ha investigado. En estudios revelaron que el mejor predictor para dolor severo en casa fue el control inadecuado del dolor en las primeras horas después de la cirugía, al tener mas dolor lo mas seguro es que se reporte dolor severo al primer o segundo día post quirúrgico. Esto es muy importante para proveer control del dolor optimo en etapas tempranas del periodo postquirúrgico para minimizar el dolor en los siguientes dias<sup>25</sup>.

Ya que la dexmedetomidina es un agonista de receptores alfa-2 altamente selectivo, que produce analgesia por acción en varios sitios incluyendo supraespinal a nivel del locus cereleus, en donde disminuye la activación de las neuronas. A nivel de la medula espinal inhibe directamente el proceso de la nocicepcion y esta acción es mediada por subtipos de los receptores alfa-2 adrenérgicos localizados mayormente presinápticamente en la neurona primaria aferente<sup>18</sup>.

Y ya que los neurotransmisores y mediadores liberados que parecen ser los responsables de que los impulsos conducidos sean característicos de dolor. Sensibilizan a los estímulos a los PAN (nociceptores aferentes primarios), vía AMPc activan directamente nociceptores, (lugar donde la dexmedetomidina tiene su sitio de acción). Sustancia P localizado en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal es transportada hacia la periferia y liberada después de la activación de los PAN.

Por este mecanismo suponemos que con el uso de la dexmedetomidina como coadyuvante en la anestesia disminuye el uso de analgésicos opioides en el transoperatorio y en postoperatorio, por lo consiguiente disminuyendo sus efectos secundarios de estos. En estudios se ha encontrado que la administración de dexmedetomidina antes del termino de procedimientos quirúrgicos asociado con una reducción significativa del 66% en el uso de morfina en fases tempranas del pos-operativo. También se ha visto que se disminuye en un 65% el uso de analgésicos en la primera hora del pos-operativo; además con el uso de la dexmedetomidina resulto en una

disminución de la FC en recuperación, esto da una ventaja potencial en la reducción del trabajo del miocardio y como consecuencia reduce las tendencias isquémicas en pacientes predispuestos<sup>20</sup>. Se ha demostrado que niveles sericos de 0.6ng/ml de dexmedetomidina (equivalente a 0.5mcg/Kg.) tiene un efecto analgésico en humanos. Algunos autores han encontrado que la acción analgésica no es dosis dependiente, han observado un efecto aparente de techo a dosis de 0.5mcg/Kg. Aunque pacientes que reciben esta dosis de dexmedetomidina en el trans-operatorio requieren menos cantidad acumulativa de morfina durante las primeras 48hrs después de la cirugía; también no desarrollan bradicardia importante ya sea trans o post operatoria. También se explica que los efectos analgésicos perduren mayor tiempo, aunque la vida media de eliminación de la dexmedetomidina es de 2-3hrs, se debido a sus propiedades ansiolíticas y timoanalepticas, los cuales actúan como componente emocional del dolor pos-operativo<sup>21</sup>.

## **6.- MATERIALES Y METODOS**

El presente estudio no pone en peligro la integridad biopsicosocial de los pacientes, ni que ofrecieran algún tipo de riesgo, que además no se genera ningún costo para los pacientes.

Se obtuvieron pacientes ASA I y II de edad a partir de los 30 a 80 años; los cuales fueran a ser intervenidos en cirugías electivas bajo anestesia general. Se excluyeron pacientes los cuales presentaran alguna alteración de ritmo cardiaco valorado por EKG (bloqueo A-V de cualquier grado), pacientes los cuales estuvieran bajo tratamiento por dolor crónico; y pacientes hemodinamicamente inestables.

Se les coloco monitoreo tipo I, posterior a la inducción con una dosis de opioide se selecciono a un grupo pacientes a los cuales posterior a la intubación se les aplico una dosis única de dexmedetomidina calculada a 0.5mcg/Kg., y se administro analgésicos de tipo AINES en el transoperatorio, al termino de la cirugía no se les aplico alguna dosis de algún tipo de opioide. Al grupo control se le manejo opiodes transquirurgico y al final de la intervención, se valoro intensidad del dolor con escala de EVA, en sala de recuperación y a las 24hrs. También se valoro el uso de analgésicos de rescate en las primeras 24hrs postoperatorio.



## 7.- RESULTADOS

Se obtuvieron en total 24 pacientes, 16 mujeres y 8 hombres los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, asa I y II (6 ASA I y 18 ASA II), programados para cirugías electivas la cuales fueron ortopedia 10, ginecológicas 8, cirugía Gral. 4, y otras (proctológicas, urológicas etc.) fueron 2; en donde a 12 pacientes, 4 hombres y 8 mujeres, 2 ASA I y 10 ASA II, se realizo una inducción con Propofol 2mg/kg, Fentanilo 2mcg/kg y relajación con Atracurio 0.5mg/kg y mantenimiento con O2 y Sevoflurane, se les aplico una dosis única de dexmedetomidina de 0.5mcg/kg, posterior a la intubación. Y durante el transoperatorio se administro AINES (Ketorolaco, Paracetamol). Al grupo control se realizo la misma inducción y mantenimiento, en el transoperatorio se aplico mismos AINES y bolos de Fentanilo manteniendo una tasa de 2-3 mcg/kg/hr. En el transquirurgico no hubo ninguna alteración hemodinámica los pacientes del grupo de la dexmedetomidina tuvieron un descenso en la frecuencia cardiaca y en la tensiones arteriales como esperadas manteniéndolas en cifras sistólicas promedio 110-90mmhg y una frecuencia de 60-70x'. Al término de la cirugía no se revirtió ni el relajante ni el opioide en ninguno de los 2 grupos. Los 24 pacientes fueron trasladados a la UCPA en donde se les valoro el dolor según escala de EVA mostrando que los pacientes del grupo de la dexmedetomidina, 11 reportaron EVA de 1 pero un solo paciente postoperado de cirugía ginecologica presento dolor de escala EVA 6 la cual requirió administración de morfina 3mg. Mientras que el grupo control reporto una escala de EVA de 1-2 durante su estancia en UCPA.

A las 24 horas de la cirugía se visito a los pacientes, a los cuales tenían en sus indicaciones por los médicos tratantes uso de AINES por horario, y se valoro nuevamente su escala de dolor y el uso de analgésicos de rescate y su tipo. En el grupo de la dexmedetomidina se encontró diez pacientes con escala de EVA de 1-2 y a 2 pacientes con escala de EVA de 5 y 6 y se otorgaron a 6 pacientes una sola dosis de rescate usando Ketorolaco. Mientras que al grupo control se aprecio escala de EVA entre 2-6 y se utilizaron e 8 pacientes dosis de rescate con Tramadol y Ketorolaco. Ningún paciente reporto algún efecto secundario como nausea, vomito, hipotensión o bradicardia severa.

## 8.- DISCUSION

En encuestas se han encontrado que 76% de los pacientes tomaron algún tipo de medicamentos para el dolor después de ser intervenidos. En donde se ha encontrado que de 30-40% de los pacientes presentaron dolor de moderado a severo en las primeras 24hrs postoperados, a pesar de esto también se reporto que tuvieron un control total del dolor a la administración de analgésicos. En conclusión el dolor postoperativo continúa ocurriendo en frecuencia y severidad para preocuparse. Paciente reportan mayor satisfacción con los analgésicos que con el alivio del dolor<sup>29</sup>.

En una encuesta de las audiencias de anesthesiólogos durante una sesión sobre la sedación y el analgesia circunstanciales, el cerca de 10% de asistentes indicaron - semanario o más a menudo el uso frecuente del dexmedetomidina para los pacientes que requieren la sedación y el analgesia. El aproximadamente 70% de las audiencias indicaron que él nunca utilizó el agente. Un número de ventajas de la droga, incluyendo la estabilidad respiratoria y el despertar fácil, que pueden ser un activo fuerte en el manejo del paciente en la sedación. Mientras que puede retardar el ritmo cardíaco, la respuesta hemodinámicas es fiable. Una ventaja particular del dexmedetomidina era que “no hay necesidad de continuar la droga antes del extubación.” Dexmedetomidina tiene algunas desventajas. Puede causar bradicardia y la hipotensión significativos. Los médicos necesitan tener cuidado al administrarlo a los pacientes con hipovolemia o enfermedades del corazón. Es también muy costoso. En un número de estudios, los pacientes han divulgado más dolor y malestar y calidad más pobre del sueño que los pacientes que recibían otros sedativos, tales como propofol. Además, los datos que demuestran la superioridad del dexmedetomidina sobre otros sedativos, del análisis de su rentabilidad, de la seguridad en niños, y de la evidencia que la demuestra mejoran resultado están careciendo<sup>26</sup>. En estudios se ha comprobado que uso de la dexmedetomidina disminuye los requerimientos anestésicos, los efectos analgésicos que se han observado. Se ha evaluado en varios estudios la analgesia de la dexmedetomidina en donde se ha visto que si tiene un moderado efecto analgésico cuando se administra a una dosis de 0.5mcg/kg, aunque se ha reportado como efecto secundario la hiperalgesia cuando se ha administrado a dosis donde se asocia con una sedación moderada a severa. En estudios también se ha comprobado que la dexmedetomidina tiene un efecto techo cuando se utiliza a dosis mayores de 0.5mcg/kg<sup>27</sup>.

Se ha demostrado en voluntarios sanos que dosis pequeñas de dexmedetomidina (0.2mcg/kg), dan una sedición moderada y también otorga una analgesia ligera y un bloqueo de la memoria (no retrograda), y sin compromiso cardiopulmonar significativos por estas propiedades puede ser de uso postoperatorio<sup>28</sup>.

En estudios se ha comprobado que la dexmedetomidina disminuye la intensidad del dolor en un 78.3% y también reduce el uso de analgésicos postoperatorio n un porcentaje similar<sup>32</sup>.

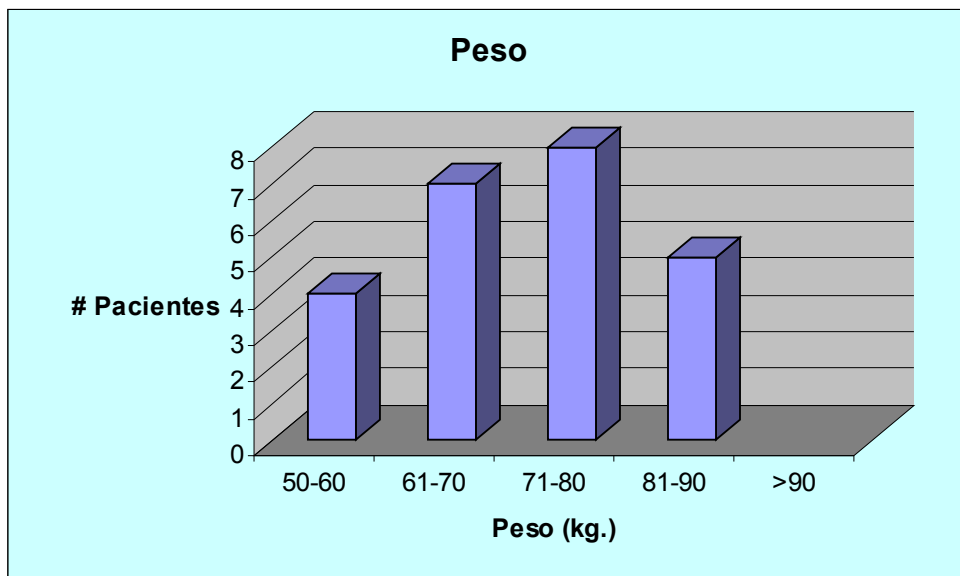
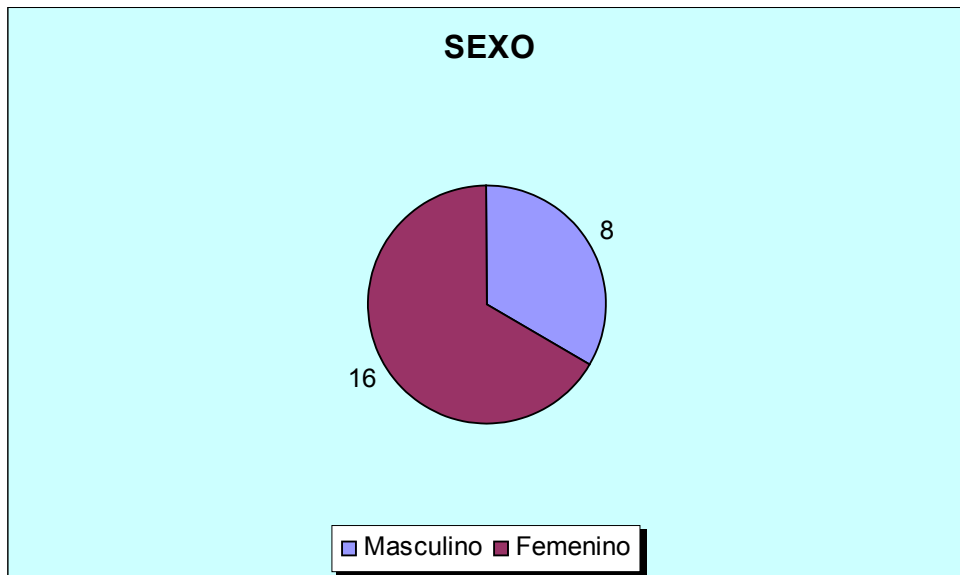
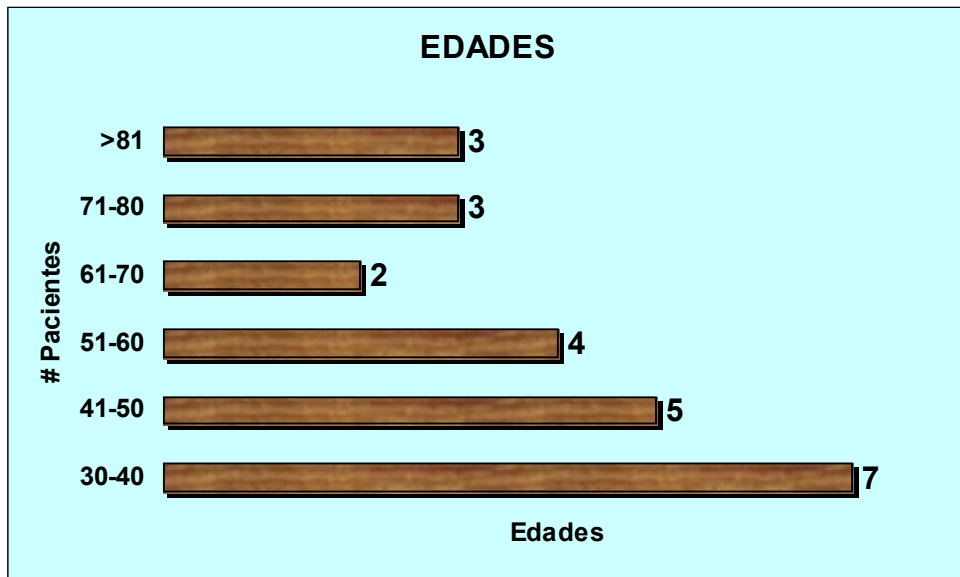
En este estudio comprobamos que la dexmedetomidina tiene un efecto analgésico dentro de las primeras 24 hrs. del postoperatorio, y requiriendo menos dosis de analgésicos que el grupo control, y con mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios. Aunque no se apreció una diferencia significativa con los pacientes manejados con opioide durante la cirugía. También no se encontró ningún efecto secundario en ambos grupos. En todos los pacientes la escala de EVA se mantuvo en niveles los cuales fue fácil el manejo de la analgesia. Aunque no se puede confirmar que la dexmedetomidina en su acción analgésica sea como único analgésico, se comprobó que con su uso disminuyen los requerimientos de analgésicos tanto intra como postquirúrgicos por lo tanto disminuyendo los efectos secundarios de estos y el costo de la hospitalización.

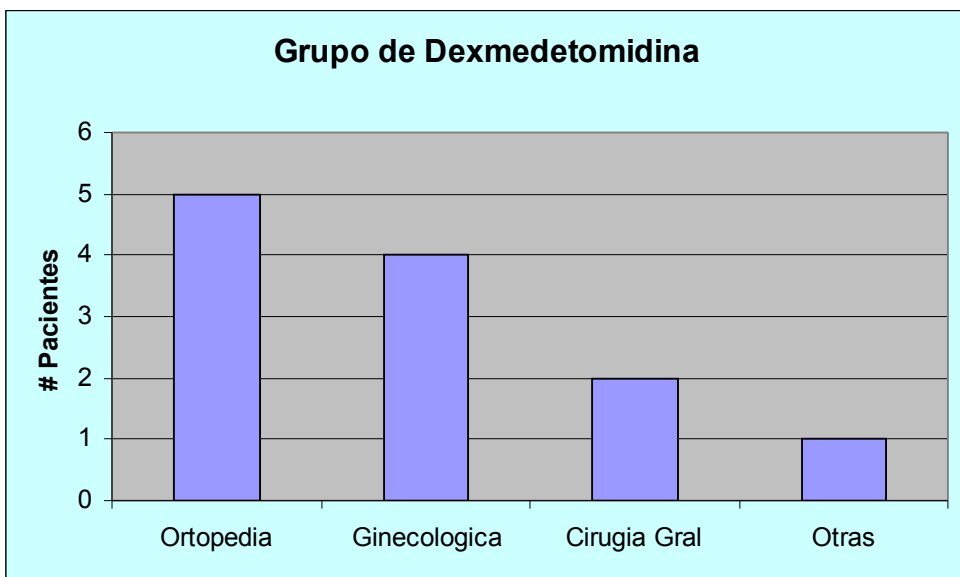
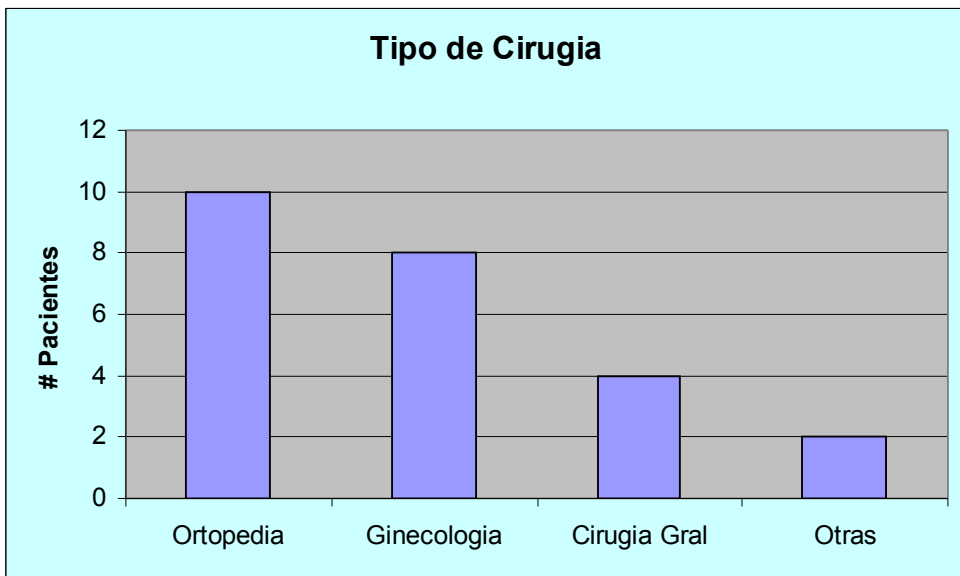
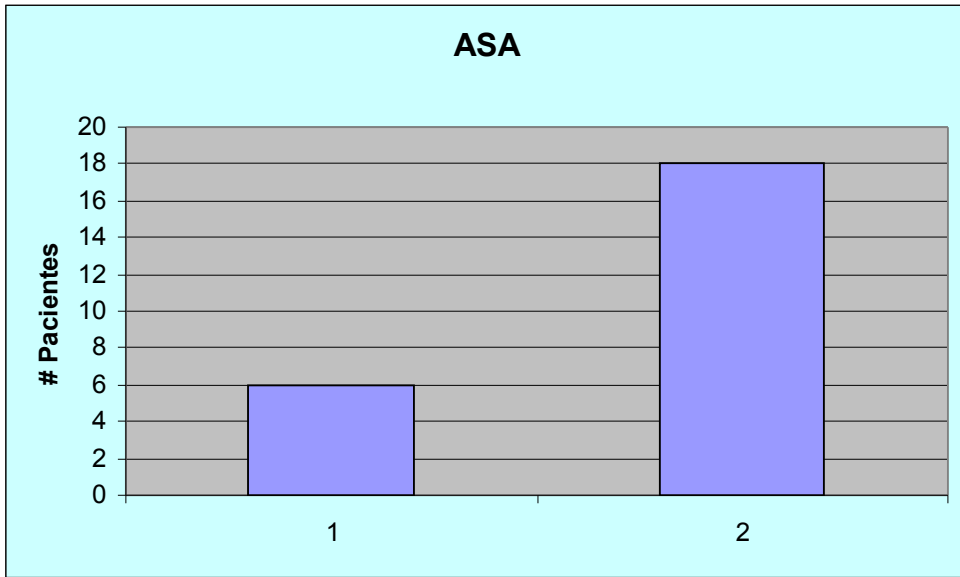
El paciente que reporto un EVA mayor en UCPA se manejo su analgesia con opioide en ese momento, pero en su habitación a las 24hrs. la analgesia era la adecuada y no requirió dosis de rescate, esta paciente fue intervenida para una HTA por un cáncer endometrial.

## **9.- CONCLUSIONES**

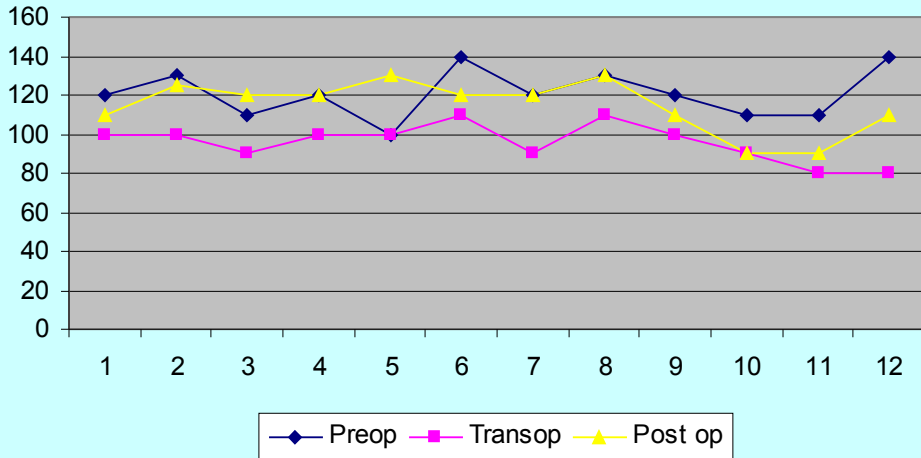
En este estudio podemos concluir que con el uso de la dexmedetomidina existe una disminución el dolor postoperatorio también se puede comprobar que disminuye el uso de analgésicos, aunque la muestra es pequeña, en la literatura se ha comprobado esta disminución. Este coadyuvante es útil para múltiples cirugías, pero es bueno recordarlo cuando se administre en cirugías ambulatorias ya que el paciente podrá ser dado de alta mas rápido y en mejores condiciones, sin tener que preocuparnos por los efectos secundarios de algunos analgésicos como seria nausea, vomito y alteraciones en la mecánica respiratoria.

## 10.- ANEXOS

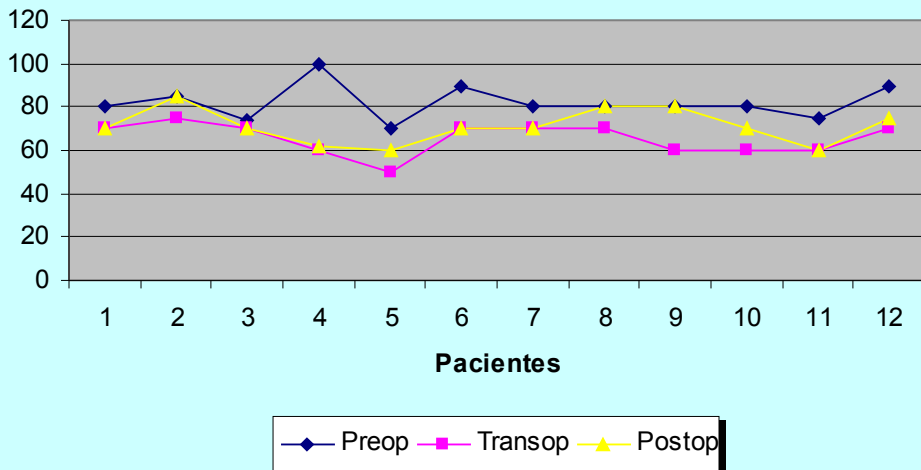




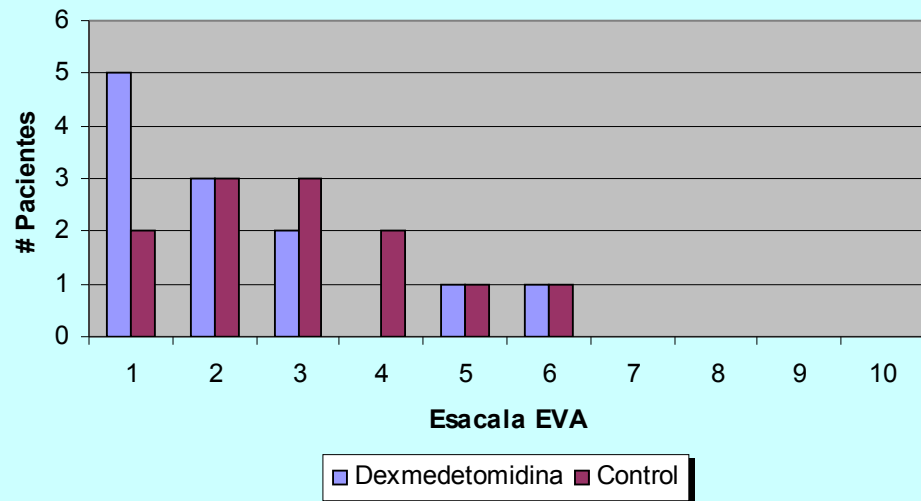
### Cambios en presion Sistolica



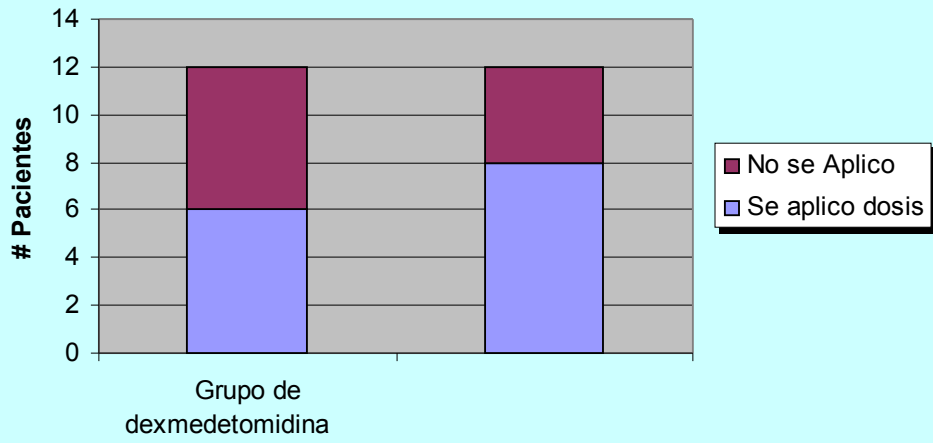
### Frecuencia Cardiaca



### EVA a las 24hrs



### Dosis de rescate





## 11.- REFERENCIAS

- 1.- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ - Clinical Anesthesiology, 3<sup>rd</sup> Ed, Los Angeles, McGraw-Hill, 2002
- 2.- Takahiko Kamibashi, Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists; Anesthesiology 2000; 93 1345-9
- 3.- Charles W Hogue Jr., Pekka Talke, Autonomic nervous system response sedative infusion of dexmedetomidine; Anesthesiology 2002; 97 592-8
- 4.- Amis Snapir, Jossi Posti, Effects of low and high plasma concentrations of Dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects; Anesthesiology 2006; 105 902-10
- 5.- Soughaly Dahmani, Danielle Rouelle, Effects of Dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions; Anesthesiology 2005; 103 969-77
- 6.- Toshio Asano, Shuji Doh, Antinociceptive action of the epidural K<sup>+</sup> +ATP channel openers via interaction with morphine and alpha 2 agonist in rats; Anesthesiology 2000; 99 1146-51
- 7.- M. P. Jones, M. Maze, Can we characterize the central nervous system action of the alpha 2 agonist?; British Journal Anaesthesia 2001; 86 1-3
- 8.- Inter Medical LTD, Precedex data sheet; 2005
- 9.- Hospira INC, Precedex; 2004
- 10.- M Meto, A Perez, L. M. Torres, Dexmedetomidina un farmaco prometedor; Rev. Es. Anestesiol Reanim 2002; 49 407-20
- 11.- Luis Cortinez, Yung-Wei Hsu, Dexmedetomidine pharmacodynamics Part II; Anesthesiology 2004; 101 1077-83
- 12.- Luis Cortinez, Yung-Wei Hsu, Dexmedetomidine pharmacodynamics Part I; Anesthesiology 2004; 101 1066-76
- 13.- Soughaly Dahmani, Danielle Rouelle, Effects of Dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions; Anesthesiology 2005; 103 969-77
- 14.- J.B Dyck, M. Maze, Computer-controlled infusion of intravenous Dexmedetomidine HCl in adult human volunteers; Anesthesiology 1993; 78 821-28
- 15.- Robert G. Lawhead, Alpha 2A the predominant alpha 2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord; Anesthesiology 1992; 77 983-91
- 16.- Yukio Hayashi, Tian-Zhi Guo, Hypnotic and analgesic effects of the alpha 2 adrenergic agonist Dexmedetomidine in morphine tolerant rats; Anesth Analg 1996; 83 606-10
- 17.- Leonardo Lino, Monografía Dolor; Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez 2006
- 18.- Dr. Schwinn, The Locus Coeruleus; Anesthesiology 1992; 76 873-75

- 19.- Airton Bagatini, TSA<sup>I</sup>; Daniel Volquind<sup>II</sup>; Dexmedetomidina como droga adyuvante en el despertar transitorio en el intra-operatorio de corrección quirúrgica de escoliosis. Rev. Bras. Anesthesiol. 54 2 2004
- 20.- Shahbaz R. Arain, MD, René M. Ruehlow The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery Anesth Analg 2004; 98:153–8
- 21.- Gurbet MD, Elif Basagan-Mogol MD, Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements CAN J ANESTH 2006; 53: 7; 646–652
- 22.- Dawn R. Conklin Intrathecal Ketorolaco Enhances Antinociception from Clonidina; Anesth Analg 2003; 96:191–4
- 23.- Roger E. Hofer MD,\* Juraj Sprung MD PhD Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidina without narcotics CAN J ANESTH 2005 52:2 176–180.
- 24.- Esperanza Ingersoll-Weng, M.D., Dexmedetomidine and Cardiac Arrest Anesthesiology 2004; 100:738–9
- 25.-Lucie Beauregard, Alfons Pomp; Severity and impact of pain after day-surgery CAN J ANAESTH 2006 45: 4 304-11
- 26.- Martha Kerr; Dexmedetomidine Underused para la anestesia, sedación; 11 ene 2006 Abbot Laboratories
- 27.- Alp Gurbet, Elif Basagan-Mogol, Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements CAN J ANESTH 2006 / 53: 7 / pp 646–652
- 28.- Judith E. Hall, Toni D. Uhrich; Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions; Anesth Analg 2000; 90:699–705
- 29.- Angela Rocchi MSc, Frances Chung MD; Canadian survey of postsurgical pain and pain medication experiences; CAN J ANESTH 2002 / 49: 10 / pp 1053–1056
- 30.- Cecilia Dawson, B.Sc., Daqing Ma, M.D.; Dexmedetomidine Enhances Analgesic Action of NitrousOxide; Anesthesiology 2004; 100:894–904
- 31.- Hideaki Obata, M.D., Xinhui Li, Ph.D., Alpha 2-Adrenoceptor Activation by Clonidine Enhances Stimulation-evoked Acetylcholine Release from Spinal Cord Tissue after Nerve Ligation in Rats; Anesthesiology 2005; 102:657–62
- 32.- Del Ángel García R., Castellanos Olivares Antonio; Analgesia preventiva postoperatoria con dexmedetomidina en hernioplastia inguinal; Gac Med Mex 2006: 142(1): 9-12
- 33.-Francisco López Timoneda; Definición y Clasificación del dolor; Anestesiología-Reanimación y Clínica del Dolor Hospital Clínico San Carlos. Madrid 1996
- 34.- Blanca E. Viramontes, Allison Malcolm; Effects of an a2-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in

- humans *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: G1468–G1476, 2001.
- 35.- Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1997; 84:873– 81.
- 36.- M. Frances Davies, PhD, Fawzi Haimor Dexmedetomidine Fails to Cause Hyperalgesia After Cessation of Chronic Administration, *Anesth Analg* 2003; 96:195–200
- 37.- Katz NP. Morphidex (MS: DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:S37–41.
- 38.- Jamal A. Alhashemi, Abdullah M. Kaki Dexmedetomidine in combination with morphine PCA provides superior analgesia for shockwave Lithotripsy *CAN J ANESTH* 2004 / 51: 4 / pp 342–347
- 39.- P. E. Tanskanen, T. T. Randell; Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study *Br J Anaesth* 2006; 97: 658–65
- 40.- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenergic agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581–605
- 41.- Muellejans B, Lopez A, Cross MH, Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: A randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care* 2004; 8:R1–11
- 42.- Guy C. Petroz, M.D., Nancy Sikich, R.N A Phase I, Two-center Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Children, *Anesthesiology* 2006; 105:1098–110
- 43.- Tobias JD, Berkenbosch JW: Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. *Pediatr Anaesth* 2002; 12:171–5
- 44.- M. Zaugg, C. Schulz Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine  
*Br J Anaesth* 2004; 93: 53±62
- 45.- Mauricio E. Ibacache, Hernan R. Munoz Single-Dose Dexmedetomidine Reduces Agitation After Sevoflurane Anesthesia in Children *Anesth Analg* 2004; 98:60 –3
- 46.- 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.
- 47.- Mikawa K, Nishina K, Shiga M. Prevention of sevoflurane induced agitation with oral clonidine premedication. *Anesth Analg* 2002; 94:1675–6
- 48.- Laura E. Nelson, B.A., Jun Lu, M.D. The  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine Converges on an Endogenous Sleep-promoting Pathway to Exert Its Sedative Effects, *Anesthesiology* 2003; 98:428–36

49.- Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M: The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 2002; 5:979–84

50.- Frederic Duflo, M.D., Emmanuel Boselli, M.D Spinal Muscarinic and Nicotinic Subtypes Activated by Clonidine in Postincisional Pain, *Anesthesiology* 2005; 103:1253–8