

Dexmedetomidina: Rol Actual en Anestesia y Cuidados Intensivos

Joana Afonso¹, Flávio Reis²

Resumen: Afonso J, Reis F – Dexmedetomidina: Rol Actual en Anestesia y Cuidados Intensivos.

Justificativa y objetivos: Actualizar y analizar nuevamente la aplicación de la dexmedetomidina en la anestesia y en los cuidados intensivos. Este trabajo es una revisión bastante exhaustiva de los usos clínicos, farmacología, farmacocinética, mecanismo de acción, y de los efectos adversos de la dexmedetomidina.

Contenido: El uso efectivo de los agentes sedativo-hipnóticos y analgésicos, forma parte integral de la comodidad y de la seguridad de los pacientes. La dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas, que se ha venido describiendo como un adyuvante útil y seguro en varias aplicaciones clínicas. Proporciona una "sedación conciente" única, analgésica, y sin depresión respiratoria. Sus usos más comunes ya analizados, incluyen la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (adulto y pediátrica), en Urgencias, anestesia regional y general, neurocirugía, sedación para procedimientos pediátricos, intubación por fibra óptica en enfermos despiertos, cirugía cardíaca y cirugía bariátrica.

Conclusiones: La dexmedetomidina ofrece la capacidad única de suministrar sedación y analgesia sin depresión respiratoria. Es un agente nuevo con un gran margen de seguridad, excelente capacidad sedativa y moderadas propiedades analgésicas. Aunque su amplio uso sea hoy por hoy, para pacientes de unidades de cuidados intensivos quirúrgicos y no quirúrgicos, la dexmedetomidina parece tener aplicaciones futuras promisorias en las áreas de neuroprotección, cardioprotección y renoprotección. Aunque de todas formas, son necesarios más estudios detallados para definir su rol como sedativo en los enfermos críticos, neuroquirúrgicos y pediátricos, como adyuvante en la anestesia y como sedativo durante los procedimientos.

Descriptor: ANALGÉSICOS; Dexmedetomidina; ANALGESIA; ANESTESIA; Cuidados intensivos.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

El uso eficaz de los agentes sedativos-hipnóticos y analgésicos es algo que forma parte de la comodidad y de la seguridad del paciente. La elección del agente o su combinación apropiada, es fundamental para aliviar los estímulos nocivos, el estrés y la ansiedad, al mismo tiempo en que minimiza el riesgo de eventos adversos.

La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas^{1,2}, que ya ha sido descrito como un suplemento útil y seguro en varias aplicaciones clínicas. Es el agente que se ha desarrollado y comercializado más recientemente en esa clase farmacológica. Suministra una "sedación conciente" única (los pacientes

parecen que están dormidos, pero se despiertan de inmediato), sin la disminución de la carga respiratoria. Esa sustancia reduce el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC), de forma dependiente de la dosificación y posee efectos analgésicos mucho mejor descritos como limitador de opioide. Existen indicios muy fuertes de sus efectos protectores del órgano contra los daños isquémicos e hipóxicos, lo que incluye la cardioprotección, neuroprotección y renoprotección³.

Este estudio pretende actualizar y revisar la aplicación de la dexmedetomidina en la anestesia y en el tratamiento intensivo. Es una revisión abarcadora de los usos clínicos actuales, de la farmacología, la farmacocinética, el mecanismo de acción y de los efectos colaterales de la dexmedetomidina.

HISTORIAL

El primer α -2 adrenoceptor agonista fue sintetizado al comienzo de la década de 1960 para ser usado como descongestionante nasal. La antigua aplicación de la nueva sustancia, actualmente conocida como clonidina, tuvo sus efectos colaterales inesperados, con la sedación por 24 horas y los síntomas de depresión cardiovascular graves. Posteriores test hicieron con que se introdujese la clonidina como fármaco antihipertensivo en 1966. A lo largo de los años, la clonidina obtuvo la aceptación como terapia eficiente, no solamente para la presión alta, sino también para el trata-

Recibido del Hospital Pedro Hispano – Unidad Local de Salud de Matosinhos, Portugal.

1. Médica Especialista en Anestesiología y Reanimación

2. Doctor; Laboratorio de Farmacología y Terapéutica Experimental, IBILI, de la Facultad de Medicina de la Universidade de Coimbra, Portugal

Artículo sometido el 28 de marzo de 2011.

Aprobado para su publicación el 19 de mayo de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dra. Joana Afonso

Hospital Pedro Hispano

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513

Matosinhos, Portugal

E-mail: joanaafonso@gmail.com

miento de la abstinencia al alcohol y a las drogas, medicación secundaria en la isquemia miocárdica y en el dolor y la anestesia intratecal ⁴.

El uso del α -2 adrenoceptor agonista como anestésico no es algo nuevo. Los veterinarios usaron la xilazina y la detomidina durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales ⁵, y gran parte del conocimiento que se tiene hoy por hoy, se obtuvo a partir de esa aplicación. Recientemente, fue notorio que la anestesia completa es posible usando α -2 agonistas nuevos y más potentes como la medetomidina y su estereoisómero, la dexmedetomidina.

La dexmedetomidina (Precedex®; Abbott Labs, Abbott Park IL), fue aprobada en los Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA), en los finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (< 24 horas) para sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y posteriormente en algunos otros países (República Checa, por ejemplo). Sus propiedades únicas la convierten en un modelo adecuado para la sedación y la analgesia durante todo el período perioperatorio. Sus aplicaciones como premedicación, anestésico auxiliar para la anestesia general y regional y sedativo postoperatorio y analgésico, son parecidas a las benzodiazepinas, pero si lo miramos con atención, vemos que el α -2 adrenoceptor agonista posee efectos colaterales más beneficiosos.

FISIOLOGÍA

Agonistas de los adrenoceptores α -2

Los receptores adrenérgicos α -2 (o adrenoceptores), son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas-G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares: mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos. El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres α -2 isoreceptores – α -2a, α -2b y α -2c, que se ligan a agonistas y antagonistas α -2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70% a 75%. Los agonistas o antagonistas subreceptores específicos que realzan los efectos ventajosos al mismo tiempo en que limitan los efectos perjudiciales, pueden estar próximos ⁶.

Los adrenoceptores α -2 estuvieron involucrados en varias funciones fisiológicas. La farmacología de los adrenoceptores α -2 es compleja, pero estudios farmacológicos, con la ayuda de los modelos genéticos del ratón, clarificaron los efectos fisiológicos mediados por diferentes subtipos de adrenoceptor α -2.

Los subtipos de receptor α -2 específicos median los diversos efectos farmacodinámicos de la dexmedetomidina. Por ejemplo, el agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpatólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental

y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal. La inhibición de la liberación de norepinefrina parece estar también afectada por los tres subtipos de receptor α -2 ³.

Esos receptores parecen tener locales de acción presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. De hecho, los receptores adrenérgicos α -2 se encontraron en las plaquetas y en varios órganos, como el hígado, el páncreas, el riñón y el ojo, y en el sistema nervioso central y periférico, en ganglios autónomos y locales presinápticos y postsinápticos. Los locales presinápticos de acción son clínicamente significativos porque modulan la liberación de norepinefrina y adenosina trifosfato por medio de un mecanismo de *feedback* negativo.

Las respuestas fisiológicas reguladas por receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos con los receptores α -2 incluyen menos salivación, secreción y motilidad gástrica; liberación inhibida de renina; un mayor índice de filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua en los riñones, presión intraocular menor; y una menor secreción de insulina del páncreas. La estimulación de los receptores α -2 reduce la entrada de calcio en los terminales del nervio, que puede contribuir para su efecto inhibitorio en la liberación del neurotransmisor ⁸.

Mecanismos de acción

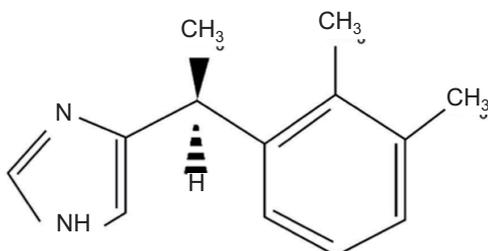
El efecto hipnótico de la dexmedetomidina es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el loco cerúleo del tronco cerebral (un pequeño núcleo bilateral que contiene muchos receptores adrenérgicos), que es la región principal de modulación de la vigilia. Cuando el receptor α -2 es activado, inhibe el adenilato ciclasa. Esa última encima cataliza la formación de AMP cíclico (cAMP), una molécula de segundo mensajero crucial que actúa en muchos procesos celulares catabólicos. Por la reducción de la cantidad de cAMP en la célula, el dexmedetomidina favorece las estructuras anabólicas en detrimento de las catabólicas. Al mismo tiempo, hay una efluviación de potasio a través de los canales de potasio activados por el calcio y una inhibición de la entrada de calcio en los canales de calcio en los terminales del nervio ⁹. El cambio en la conductancia de los iones de la membrana conlleva a la hiperpolarización de la membrana, que anula la descarga neuronal en el loco cerúleo, como también la actividad en la estructura noradrenérgica ascendente ¹⁰. El loco cerúleo también es el local de origen de la estructura adrenergica meduloespinal descendente, que se conoce como el mecanismo-clave en la regulación de la neurotransmisión nociceptiva. Los mecanismos similares de los receptores α -2 y receptores opioides en esta área del cerebro, contribuyeron para la idea de que también deben existir locales extraespinales de acción. Cuando esos locales son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas nociceptivas estimuladas por las fibras periféricas A y C, y también inhiben la liberación

de sus neurotransmisores. Se cree que los efectos analgésicos estén en el cuerno dorsal del cordón espinal.

Cuando una dosis hipnótica de dexmedetomidina fue administrada a animales de laboratorio, la liberación de norepinefrina del loco cerúleo quedó inhibida. La ausencia de control de inhibición sobre el núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO), trajo como resultado la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), y galanina, que inhibió más todavía el loco cerúleo y el núcleo tuberomamilar (NTM). Esa respuesta inhibitoria también causa una disminución en la liberación de histamina, que conlleva a una respuesta hipnótica. Esa respuesta es similar a la encontrada en el sueño normal, ya que la reducción de la liberación de norepinefrina por el loco cerúleo activa la liberación de GABA y galanina por el VLPO. Esos neurotransmisores inhiben todavía más la liberación de la norepinefrina por el loco cerúleo y anulan la secreción de histamina por el NTM. La ocupación reducida de los receptores de histamina en las células de las áreas subcorticales induce a un estado hipnótico ¹¹.

FARMACOLOGÍA

La dexmedetomidina es químicamente descrita como un monoclóridato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. Posee un peso molecular de 236,7. Ph en el rango de 4.5-7. Es soluble en el agua, posee pKa de 7,1. Su coeficiente de partición en octanol: agua en el pH 7,4 es de 2,89 (Figura 1) ¹².



La dexmedetomidina es farmacológicamente activa enantiómero *dextro* de medetomidina, el derivado metilado de detomidina. Es considerado principalmente un agonista del imidazolina, y tiene un efecto agonista en los receptores de imidazolina.

La dexmedetomidina está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α -2: α -1 de 1620:1, comparado con 200:1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2a, que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia ¹². Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de antagonista α -2 selectivo, como atipamezole ³.

FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina secunda la cinética lineal o de orden cero, lo que significa que una cantidad constante del fármaco es eliminada a cada hora en vez de una fracción constante,

lo que es característico de la cinética de primer orden. Después de la administración intravenosa en voluntarios adultos sanos, la dexmedetomidina tiene un inicio de acción posterior de aproximadamente 15 minutos. Los picos de concentración se obtienen generalmente dentro de 1 hora después de la perfusión intravenosa continua. La dexmedetomidina también es sistémicamente absorbida a través de las vías transdérmica, bucal o intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de las últimas dos vías de 82% y 104% respectivamente ³. El vínculo de la proteína a la albúmina y glicoproteína α -1 es relatado como de aproximadamente un 94% y permanece constante a pesar de las diversas concentraciones del fármaco. La fracción de vínculo se reduce significativamente en los pacientes con disfunción hepática, comparada con pacientes sanos; entonces, puede ser exigida una reducción de la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

La dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida. Su fase estable de volumen de distribución es 118 L y su vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de seis minutos en los adultos en los límites de dosis sugeridos por el fabricante de 0.2-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) entre dos y dos horas y media ¹³ y liberación de 39 L $\cdot\text{h}^{-1}$.

La liberación total de plasma de la dexmedetomidina no depende de la edad; por tanto, índices similares de infusión pueden ser usados en los niños y en los adultos para provocar una fase estable de concentración de plasma ¹⁴. Sin embargo, en pacientes con edad ≥ 65 años, se ha relatado un apareamiento mayor de hipotensión y bradicardia; por eso, una reducción de la dosis en esa población puede estar justificada ¹². En niños menores de 2 años, el volumen de distribución en la fase estable es elevado, indicando que se exigen dosis más altas para obtener la fase estable; pero $t_{1/2\beta}$ se prolonga, lo que puede ocasionar la acumulación elevada del fármaco con el tiempo ¹⁴.

La dexmedetomidina es ampliamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación de glicurónico y la biotransformación por el sistema de enzimas citocromo P450. No existen metabolitos activos o tóxicos conocidos. Sin embargo, la liberación hepática puede ser disminuida en un 50% de lo normal con la enfermedad grave del hígado. No se han comprobado diferencias entre pacientes sanos y los que tienen discapacidad renal. Los metabolitos son eliminados en un 95% por la orina y en un 4% por la heces. Considerando que la mayoría de los metabolitos es excretada en la orina, existe un riesgo teórico de que la acumulación pueda conllevar a una administración prolongada ¹⁵.

FARMACODINÁMICA

Efectos hemodinámicos

Ya ha sido relatada una breve respuesta cardiovascular bifásica dependiente de la dosis posterior a la administración inicial de la dexmedetomidina. La dosis del bolo de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ocasiona un aumento inicial en la presión sanguínea y una caída del reflejo en la frecuencia cardiaca. Esa respuesta se

ve más a menudo en pacientes jóvenes y sanos. Se supone que la estimulación de los receptores α -2b en el músculo vascular liso sea la causa del aumento de la presión sanguínea. El aumento de la presión sanguínea puede ser atenuado por una infusión lenta evitando la administración de bolo del fármaco ⁸.

Esa respuesta inicial dura entre cinco y diez minutos, y viene acompañada de una ligera disminución de la presión sanguínea debido a la inhibición del flujo simpático central. Los receptores α -2 presinápticos también son estimulados, así se reduce la liberación de norepinefrina, causando una caída en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. El efecto bradicárdico de la dexmedetomidina dependiente de la dosis es principalmente mediado por la disminución en la señal simpática y en parte, por el reflejo barorreceptor y la actividad vagal elevada ^{10,16}.

Por tanto, los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son previsible y pueden ser derivados de los efectos farmacológicos del adrenoceptor α -2. La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo ¹⁷ para impedir la hipertensión inicial y la bradicardia de reflejo, como también la dosificación del fármaco, tasa de infusión de fármaco, repleción de volumen adecuado y elección cuidadosa del paciente monitorizado, convierten a la dexmedetomidina en una sustancia con efectos colaterales previsible, perteneciendo a una clase farmacológica con un gran margen de seguridad ¹⁰.

Efectos en el sistema nervioso central

Como otros α -2 adrenoceptores agonistas, la dexmedetomidina proporciona sedación, hipnosis, ansiólisis, amnesia y analgesia. Los efectos sedativos/hipnóticos dependientes de la dosis de la dexmedetomidina, han sido bien documentados en varios ensayos experimentales y clínicos. Con dosis crecientes de dexmedetomidina, se han descrito profundas acciones anestésicas, lo que nos sugiere que la dexmedetomidina podría ser usada como anestésico total intravenoso ^{10,18,19}.

Curiosamente, se ha observado alguna similitud con el sueño natural en la sedación inducida por la dexmedetomidina. Eso está de acuerdo con otros hallazgos hechos en ratones, que sugieren que la dexmedetomidina converge en una estructura de sueño natural activando las estructuras que generan el sueño por movimientos no rápidos de los ojos endógenos para ejercer su efecto sedativo ²⁰. También preserva el estándar del flujo de sangre cerebral relacionado con el sueño natural.

Los efectos amnésicos de la dexmedetomidina son bastante menores que los de las benzodiazepinas, lo que suministra una amnesia anterógrada profunda que puede contribuir para estados confusos en emergencia. En contraposición, la amnesia se obtiene con la dexmedetomidina solo en niveles altos de plasma ($\geq 1.9 \text{ ng.mL}^{-1}$), sin amnesia retrógrada ¹⁹.

Las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina en seres humanos son más controvertidas. Se sugiere que el cordón espinal sea, tal vez, el mayor local de acción anal-

gésica de los α -2 adrenoceptores agonistas. Ellos parecen ejercer efectos analgésicos al nivel del cordón espinal y en regiones supraespinales. La dexmedetomidina también puede proporcionar antinocicepción por medio de mecanismos no espinales (la administración intra-articular durante la cirugía de rodilla mejora la analgesia postoperatoria, con menos sedación que la vía intravenosa ²¹). Los mecanismos sugeridos son la activación de los receptores α -2a ²², inhibición de la conducción de las señales nerviosas por las fibras C y A δ y la liberación local de encefalina.

Efectos respiratorios

A pesar de las propiedades sedativas profundas, la dexmedetomidina está asociada solamente a efectos respiratorios limitados, incluso cuando está dosificada en niveles de plasma, hasta 15 veces con aquellos que normalmente se obtienen durante la terapia, ofreciendo un alto nivel de seguridad ²³. La estimulación hipercápnica es preservada y la apnea límite realmente se reduce.

En comparación con las infusiones de opioides, las benzodiazepinas o el propofol, la dexmedetomidina puede ser infundida con seguridad a través de la desentubación traqueal ³. A pesar de la falta de depresión respiratoria, solo algún tiempo después la dexmedetomidina fue originalmente aprobada por el FDA para uso en "pacientes inicialmente entubados, ventilados mecánicamente", o sea, que tuvo que ser iniciada en pacientes ventilados, pero podía continuar por medio y después de la desentubación traqueal. En octubre de 2008, la dexmedetomidina fue aprobada por la FDA para la sedación de procedimiento en los pacientes no intubados ³.

Efectos metabólicos

La dexmedetomidina y otros agonistas α -2 anulan los temblores, posiblemente por su actividad en los receptores α -2b en el centro termorregulador hipotalámico del cerebro. Una baja dosis de dexmedetomidina posee un efecto acumulativo con meperidina para bajar el límite de los temblores, cuando eran usados juntos. Ella también puede ser beneficiosa para reducir la incomodidad del paciente en los temblores postoperatorios y controlar los temblores que pueden retrasar la hipotermia terapéutica para ACV agudo o daño del SNC ²⁴. Easley y col. ²⁵, en un estudio prospectivo pediátrico abierto, descubrieron que un único bolo intravenoso de dexmedetomidina, $0.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ en 3-5 min, era eficaz en el tratamiento de los temblores postanestésicos ^{9,25}.

Efectos protectores del órgano

Isquemia miocárdica y cardioprotección

El período perioperatorio se caracteriza por una actividad simpática elevada, conllevando a la taquicardia inducida por estrés e hipertensión. En función de la atenuación de las res-

puestas hiperdinámicas mediadas simpáticamente, los agonistas adrenoceptores α -2 mejoran el perfil hemodinámico durante el período perioperatorio. Estudios anteriores han demostrado que la estabilización hemodinámica por la aplicación de agonistas adrenoceptores α -2 en el período perioperatorio, conlleva a la reducción de los episodios de isquemia miocárdica perioperatorios ²⁶.

Sin embargo, consideraciones teóricas contrarias al uso de los agonistas adrenoceptores α -2, fueron las propiedades vasoconstrictoras e hipotensivas que son, posiblemente, pro-isquémicas ¹⁰. Las investigaciones en laboratorio indicaron que grandes dosis intravenosas de dexmedetomidina causaron la vasoconstricción coronaria regional moderada sin señales metabólicas de isquemia miocárdica en cerdos domésticos jóvenes, al mismo tiempo en que la respuesta vasoconstrictora quedaba asociada con la circulación sistémica ²⁷. Actualmente, la reducción en la isquemia miocárdica y los mejores resultados para pacientes bajo riesgo de eventos cardíacos, ha sido muy poco documentado para la clonidina como agonista adrenoceptor α -2 disponible clínicamente. Los únicos datos de que disponemos para la dexmedetomidina han mostrado que la infusión perioperatoria parece beneficiar el tratamiento hemodinámico de pacientes quirúrgicos sometidos a la cirugía vascular ²⁸. Los estudios futuros tendrán que concentrarse en descubrir si la dexmedetomidina ofrece propiedades similares para reducir la incidencia de la isquemia miocárdica y la mortalidad postoperatoria comparada con la clonidina.

Neuroprotección

La dexmedetomidina posee propiedades neuroprotectoras en varios modelos experimentales de isquemia cerebral y daño cerebral hipóxico isquémico en cerebros en desarrollo, altamente susceptibles a daños neuronales ²⁹. Además, ha sido demostrada una mejoría significativa en los resultados neurológicos funcionales después de los daños cerebrales ²⁹. Los mecanismos exactos de neuroprotección no están muy claros, pero las estructuras catecolaminas poseen un papel importante. Los adrenoceptores α -2 modelan la liberación del neurotransmisor en el sistema nervioso simpático periférico y central, y así ofrecen una posible explicación para las propiedades neuroprotectoras de la dexmedetomidina.

Renoprotección

Los efectos de la dexmedetomidina sobre la función renal son complejos. Los agonistas α -2 ejercen un efecto diurético que inhibe la acción antidiurética de la vasopresina (HAD) en el ducto colector, tal vez por medio de los receptores α -2a, lo que conlleva a la expresión reducida de los receptores aquaporina-2 y a la reabsorción disminuida de sal y agua ³⁰. Ellos también mejoran la depuración osmolar, a través de estructuras independientes de HAD, posiblemente mediadas por el receptor α -2b. Existen evidencias experimentales que demuestran que la dexmedetomidina atenúa la nefropatía por radiocontraste en ratones en función de la preservación del

flujo sanguíneo cortical ³¹. Ese mecanismo se sustenta por la observación de que la dexmedetomidina reduce la liberación cortical renal de norepinefrina. También existen evidencias de que ella atenúa el daño isquemia-reperfusión en ratones. Sin embargo, todavía no están a disposición estudios prospectivos en seres humanos que puedan establecer el beneficio en sí.

TOXICOLOGÍA Y EFECTOS COLATERALES

Los efectos teratogénicos de la dexmedetomidina no fueron estudiados de la forma adecuada esta vez, pero de hecho, el fármaco cruza la placenta y debe ser usado durante el embarazo solamente si los beneficios justifican el riesgo para el feto. No se ha hecho ningún estudio en niños ⁴. De acuerdo con lo esperado, a partir del perfil farmacológico, la bradicardia y la hipotensión, son los efectos colaterales más comunes de la dexmedetomidina ²⁸. Pero con el uso de altas concentraciones, también existe la posibilidad de hipertensión pulmonar y sistémica, y de bradicardia directa o refleja ^{19,32}.

La incidencia de bradicardia postoperatoria fue relatada en un 40% en pacientes sanos. Esos efectos temporales fueron controlados con atropina, efedrina e infusión de volumen. Se debe tener cuidado con las situaciones clínicas en que las acciones simpáticas de los agonistas receptores α -2 son perjudiciales, como en los pacientes con disfunción ventricular izquierda, y cuando se administran a pacientes que están con volumen agotado, vasoconstricción o poseen bloqueo cardíaco grave ⁸. Recientemente, fue relatada la bradicardia grave conllevando a una parada cardíaca con el uso de la dexmedetomidina ^{33,34}. Una observación cuidadosa de esos relatos, revela varios factores que pueden haber contribuido para ese resultado, y conllevado, finalmente, a la asistolia. Sin embargo, aunque la dexmedetomidina sea posiblemente la culpable del único mecanismo causante de esas paradas cardíacas, esos relatos de caso son importantes, pues destacan los efectos potencialmente perjudiciales que tienen complicaciones significativas para el uso seguro de esos fármacos en los enfermos críticos, cuando varios factores con influencias cronotrópicas negativas convergen en un escenario clínico y reafirman la importancia de la adecuada selección de pacientes para el uso seguro de la dexmedetomidina.

Resumiendo, los efectos adversos de la dexmedetomidina son la hipertensión inicial, hipotensión, náuseas, bradicardia, fibrilación atrial e hipoxia ^{19,35}. La sobredosis puede causar bloqueo atrioventricular de primero o segundo grado. La mayor parte de los efectos adversos asociados al uso de la dexmedetomidina, ocurre durante o inmediatamente después de la dosis de ataque.

APLICACIONES CLÍNICAS

Anestesia

La dexmedetomidina ha venido siendo usada como auxiliar de la anestesia general. Cuando se administra como preme-

dicación en una dosis de 0.33-0.67 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 15 minutos antes de la cirugía, parece ser eficaz porque minimiza los efectos colaterales cardiovasculares de la hipotensión y la bradicardia. Dentro de esa dosificación, se reducen los requisitos tiopentales (en un 30%), para procedimientos cortos y también disminuyen los requisitos de anestésicos volátiles (en un 25%). Varios estudios prospectivos pediátricos randomizados documentaron de forma exitosa, el uso de la dexmedetomidina para impedir la agitación postoperatoria después de la anestesia general, y dos estudios adultos demostraron su eficacia en controlar la agitación en la unidad de tratamiento intensivo ^{36,37}.

Neurocirugía

Algunos procedimientos neuroquirúrgicos han evolucionado hacia procedimientos mínimamente invasivos, funcionales; incluyendo las endoscopías, craneotomías de pequeño tamaño, intervenciones estereotáxicas y obtención de imágenes durante la cirugía ^{38,39}. Muchos procedimientos neuroquirúrgicos también exigen la participación activa del paciente durante la cirugía, incluyendo la evaluación de respuestas después de la estimulación inicial profunda del cerebro para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, implante de electrodo, tratamiento quirúrgico de la epilepsia y cirugía cercana a las áreas del habla de Broca y de Wernicke ⁴⁰. Generalmente, el plan anestésico incluye un estadio profundo de anestesia durante la craneotomía altamente estimulante, y después se despierta al paciente para permitir el test neurocognitivo. Si se secunda el método tradicional de anestesia general con la intubación endotraqueal, el paciente precisará ser desentubado para permitir las evaluaciones del habla y comunicación, lo que sería un problema para el anestesiólogo. La desentubación puede hacer con que los pacientes reproduzcan la maniobra de Valsalva, que puede aumentar la presión intracraneal. La dexmedetomidina representa una valiosa ayuda en esa situación, porque puede posibilitar la sedación durante esa fase de la craneotomía en pacientes despiertos ⁴¹: los pacientes pueden quedarse perfectamente despiertos con infusiones de dexmedetomidina.

Cirugía cardíaca

Varios estudios han demostrado que la dexmedetomidina es una buena ayuda para la anestesia cardíaca ^{17,42}. Una infusión de dexmedetomidina a 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por hora durante el procedimiento, que es reducida para 0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por hora en la UCI, parece reducir el tiempo para la desentubación y disminuye el tiempo de permanencia en la UCI ¹⁷. En 2003, un metanálisis de 23 ensayos con 3395 pacientes, concluyó que el uso de agonistas adrenérgicos α -2 redujo la mortalidad y el infarto del miocardio después de la cirugía vascular. Durante la cirugía cardíaca, fue observada una reducción en la isquemia que también puede tener efectos en el infarto del miocardio y en la mortalidad ⁴³. La dexmedetomidina puede

ser usada con éxito para tratar pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a la sustitución de la válvula mitral. En esos casos, la dexmedetomidina redujo las exigencias de fentanil, atenuó el aumento del índice de resistencia vascular sistémica y el índice de resistencia vascular pulmonar en el período pos-esternotomía, reduciendo la presión arterial promedio, presión arterial pulmonar promedio, y la presión en cuña capilar pulmonar, en comparación con los valores en el grupo de placebo ⁴⁴.

Cirugía bariátrica

El reciente brote de obesidad ha venido aumentando la necesidad de la cirugía bariátrica. La cirugía de *bypass* gástrico laparoscópico Roux-en-Y, un tratamiento quirúrgico eficaz en la obesidad masiva, es uno de los procedimientos quirúrgicos con más aceptación en los Estados Unidos ⁴⁵. Las comorbidades respiratorias en la obesidad mórbida pueden afectar profundamente el manejo anestésico de esos pacientes. El anestésico ideal generaría depresión respiratoria mínima, al mismo tiempo en que ofrece un alivio adecuado del dolor. La dexmedetomidina ha venido siendo usada en la anestesia general para reducir el uso de opioide y con eso reducir el apareamiento de la depresión respiratoria. En un quirófano, se llevaron a cabo más de 2,000 procedimientos bariátricos usando una infusión perioperatoria de dexmedetomidina, que se reveló cardioprotectora y neuroprotectora, al mismo tiempo en que ofrece un curso hemodinámicamente estable y reduce la necesidad de opioides y agentes volátiles ⁴⁶. Cuando se comparó con el fentanil, la dexmedetomidina pareció ofrecer una mejor analgesia postoperatoria y cambios de presión sanguínea atenuados ⁴⁷. En un relato de caso, el uso de la dexmedetomidina en un paciente que pesaba 433 kg con apnea obstructiva del sueño e hipertensión pulmonar grave, los autores decidieron evitar los opioides que era incluso un porcedimiento exigido en el postoperatorio ⁴⁸. La infusión de dexmedetomidina se inició antes de la cirugía y continuó en el primer día del postoperatorio. Fue observada una reducción significativa en las exigencias de la dosis de morfina en el primer día del postoperatorio cuando se comparó con el segundo. La dexmedetomidina puede atenuar significativamente el dolor postoperatorio y reducir las exigencias de opioide al mismo tiempo en que no parece causar depresión respiratoria, inclusive en los pacientes con obesidad mórbida ⁴⁸.

Intubación con fibra óptica en paciente despierto

Se sabe que la intubación con fibra óptica en los pacientes con paso de aire difícil causa incomodidad. Ese asunto es problemático, porque el anestesiólogo desea mantener el paso de aire notable con ventilaciones espontáneas para evitar las complicaciones de la depresión respiratoria y de la aspiración pulmonar. Sin embargo, el paciente debe estar suficientemente cómodo durante el procedimiento. Ya han sido descritas muchas medicaciones para facilitar ese pro-

ceso, incluyendo benzodiazepinas, infusión anestésica local y agonistas opioides. La dexmedetomidina ofrece una solución ideal para ese problema además de crear un campo seco para el anestesiólogo, ya que es un antisialogogo¹⁶. En una investigación reciente con siete pacientes sometidos a la sedación intravenosa con dexmedetomidina y anestésico tópico orofaríngeo, ningún paciente presentó cambios de saturación, todos los pacientes tuvieron intubación con fibra óptica exitosa y ningún paciente tuvo evidencias de dióxido de carbono corriente final de depresión respiratoria⁴⁹.

Sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

La importancia de la orientación y excitabilidad del paciente está muy bien establecida en el tratamiento en UCI⁵⁰. La dexmedetomidina es adecuada al uso en el ambiente de tratamiento intensivo, permitiendo que los pacientes sedados sean rápidamente despertados y orientados por solicitud del profesional⁵¹. Curiosamente, ese agente no exige la discontinuidad antes de la retirada de la ventilación mecánica¹⁶. La sedación existente puede ser mantenida con el uso de la dexmedetomidina durante y después de la desentubación. La dexmedetomidina tiene la capacidad de potenciar los opioides y otros sedativos, y ese atributo indica que esos fármacos pueden ser administrados en dosis menores^{16,52}. Hasta el momento, la dexmedetomidina está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA), para la sedación en pacientes inicialmente entubados por un periodo de 24h¹⁶. Esa limitación de tiempo se debe, probablemente, a la falta de datos referentes a los efectos adversos para su uso por más de 24h.

En varios estudios, la dexmedetomidina ha demostrado ventajas con relación al propofol para la sedación en pacientes adultos postoperatorios mecánicamente ventilados. Cuando los dos fármacos fueron titulados en la misma sedación, conforme a lo evaluado por el índice bispectral (aproximadamente 50), y escala de sedación Ramsay (5), la dexmedetomidina exigió significativamente menos alfentanil (2.5 vs 0.8 mg.h⁻¹). El tiempo de desentubación posterior a la discontinuidad de la infusión fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron dexmedetomidina daban la impresión de que se recordaban más de su permanencia en la UCI, pero todos la describieron como agradable, de manera general^{53,54}. Varios otros estudios confirmaron la exigencia reducida de opioides (más de un 50%), cuando la dexmedetomidina es usada para la sedación versus propofol o benzodiazepinas. La mayor parte de los estudios también describe una hemodinámica más estable durante la retirada de la ventilación mecánica, cuando la dexmedetomidina es usada para la sedación. Ese hallazgo es evidentemente beneficioso en pacientes con un alto riesgo de isquemia miocárdica. Un reciente e importante estudio doble ciego, el estudio MENDS (Maximización de Eficacia de la Sedación Deseada y Reducción de la Disfunción Neurológica), de Pandharipande y col.³⁷, comparó el uso de la dexmedetomidina versus lorazepam en 106 pacientes

adultos en la UCI médica y quirúrgica ventilados mecánicamente³⁷. Ese estudio demostró que el uso de la infusión de dexmedetomidina resultó en más días con el paciente vivo sin delirio o coma, y más tiempo en el nivel de sedación deseado que con el lorazepam. También quedó demostrado que los pacientes tratados con dexmedetomidina, tuvieron una tendencia a una menor incidencia de mortalidad postoperatoria, 17% *versus* 27% ($p = 0,18$) y mortalidad en un año, 363 *versus* 188 días ($p = 0,48$).

En la población pediátrica, un estudio prospectivo y varios estudios retrospectivos analizaron su utilidad en la unidad de cuidados intensivos⁵⁵. Tobias y col.⁵⁶, en un ensayo prospectivo y randomizado, descubrieron que la dexmedetomidina en una dosis de 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ofreció una sedación más eficaz que el midazolam a 0.22 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ⁵⁶. Eso fue demostrado por la necesidad de menos dosis de bolo de morfina, una reducción en las exigencias de 24h de morfina complementaria, como también en la reducción del número total de puntos de evaluación con la escala de sedación Ramsay de 1 (sedación inadecuada), y el número de pacientes que tuvieron una escala Ramsay de 1. Chrysostomou y col.⁵⁷, en un estudio retrospectivo de 38 niños respirando espontáneamente y ventilados mecánicamente, sometidos a la cirugía cardiotorácica, descubrieron que la dexmedetomidina ofrecía una sedación adecuada del 93% del tiempo y una analgesia adecuada de un 83% del tiempo. Los efectos colaterales incluyeron la hipotensión (15%) y bradicardia transitoria en un paciente⁵⁷. Walker y col.⁵⁸, usaron la dexmedetomidina en 65 pacientes con quemaduras que no fueron sedados adecuadamente con opioides o benzodiazepinas⁵⁸. La dexmedetomidina fue usada como auxiliar y no como agente de sustitución. La duración promedio de la infusión fue de 11 días (2-50), con una dosis promedio de 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (0.1-2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$). Todos los pacientes fueron sedados con éxito después de haber iniciado la dexmedetomidina.

OTROS USOS CLÍNICOS

Sedación pediátrica

Hoy por hoy, están a disposición, algunos relatos de la dexmedetomidina para la sedación quirúrgica invasiva y no invasiva en bebés y niños. Ya se ha usado con éxito en procedimientos radiológicos diagnósticos como la RMN y barridos por TC y en procedimientos invasivos, como la colocación de líneas venosas centrales en bebés, broncoscopia y laringoscopia, cateterización cardíaca y otros^{59,60}. La dexmedetomidina también fue usada para ofrecer sedación en la unidad de cuidados postanestésicos después de la anestesia con sevoflurano para reducir la incidencia de agitación en la población pediátrica y permitir la intubación en el paciente pediátrico sedado. Las craneotomías con el paciente despierto se hicieron en pacientes pediátricos usando la dexmedetomidina⁶¹.

Un futuro interesante para la dexmedetomidina es su administración bucal o nasal para la sedación pediátrica, porque la

absorción bucal de la dexmedetomidina es de un 82% cuando se compara con la administración intravenosa⁶². Además, se ha demostrado que la administración nasal de la dexmedetomidina es una vía tolerada y eficaz de sedación en adultos⁶³, y también que es comparable con el midazolam para reducir la agitación preoperatoria⁶⁴.

Tratamiento de la abstinencia de sustancia

Faltan estudios prospectivos referentes al uso de la dexmedetomidina en el tratamiento de los síntomas de la abstinencia de opioides o benzodiazepinas. Sin embargo, algunos relatos de caso retrospectivos y de series, sustentan su posible uso^{65,66}, atenuando los efectos hemodinámicos durante la abstinencia de drogas ilícitas y sedación por largos períodos en la UCI. Las dos mayores series son de Tobias⁶⁵ (7 pacientes) y Baddigam y col.⁶⁶ (3 pacientes). La dosis de la infusión estaba en el rango de 0.25-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ y la duración del tratamiento fue ≤ 3 días.

Uso perioperatorio y off-label

Algunas aplicaciones innovadoras usando las ventajas de la dexmedetomidina incluyen la administración como anestésico intravenoso total (complementado, en parte, con la anestesia local), en pacientes con posibles problemas de manejo de las vías aéreas⁶⁷. La dexmedetomidina fue administrada hasta que la anestesia general se obtuvo en dosis de 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por hora sin el compromiso hemodinámico. No se observó ninguna eliminación de impulso respiratorio, pero uno de los tres pacientes necesitó una elevación de la quijada y la apnea obstructiva puede ser un problema en los pacientes profundamente sedados y predispuestos. Pero es probable que el uso de la dexmedetomidina como agente único para inducir un estado anestésico será reservado para las situaciones clínicas especiales, y su uso como auxiliar en la anestesia en el período perioperatorio probablemente será algo más común.

La anestesia regional, con la dexmedetomidina usada para la sedación moderada y el efecto analgésico avanzado ofreciendo una estabilidad hemodinámica y respiratoria, permitió la rápida interacción y estimulación para facilitar la evaluación neurológica de los pacientes sometidos a la craneotomía⁶⁸ y endarterectomía carotídea con el paciente despierto⁶⁹. Sin embargo, los efectos de la dexmedetomidina sobre el flujo sanguíneo cerebral vascular en esta población de pacientes, necesitan ser estudiados con más profundidad. En un reciente estudio retrospectivo preliminar de serie de casos pediátricos, Chrysostomou y col.⁷⁰, descubrieron que la dexmedetomidina era eficaz en el control de las taquiarritmias supraventricular y juncional⁷⁰.

CONCLUSIONES

La dexmedetomidina es un agonista potente y altamente selectivo del adrenoceptor α -2 con propiedades sedativas, anal-

gésicas, ansiolíticas, simpaticolíticas y limitadoras de opioide. Ofrece un tipo único de sedación, "sedación conciente", en la cual los pacientes parecen estar inertes pero realmente son fácilmente estimulados, y están listos para ayudar, siendo comunicativos cuando se les estimula. Posee un inicio rápido y una duración de acción relativamente corta, características que la convierten en un agente adecuado para la unidad de cuidados intensivos en pacientes cardiacos y no cardiacos postoperatorios, y procedimientos invasivos y no invasivos, porque puede ser titulada con facilidad. Fue demostrado en algunos estudios, que la sedación de corta duración es segura, a pesar de que la hipotensión y la bradicardia son los efectos colaterales más significativos. Además, ella parece tener una depresión respiratoria mínima y así, puede ser usada de forma segura en pacientes con ventilación mecánica y que estén respirando espontáneamente. Esas propiedades hacen de la dexmedetomidina un agente útil en la actualidad para la desentubación y el seguimiento rápidos de pacientes cardiacos postoperatorios. En general, la dexmedetomidina tiene un conjunto único de propiedades que la convierten en un agente atractivo tanto para los anestesiólogos como para los médicos de cuidados intensivos. Es un excelente agente sedativo y analgésico con propiedades limitadoras de opioide y depresión respiratoria mínima; no aumenta la motilidad del intestino; evita las náuseas, los vómitos y los temblores postoperatorios y, al mismo tiempo, ofrece posibles beneficios con relación a la neuroprotección, cardioprotección y reno-protección.

REFERENCIAS

1. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-461.
2. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. – Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-1142.
3. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-469.
4. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. – Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
5. Clarke KW, Hall LW – "Xylazine" – a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969;85:512-517.
6. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA – Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:221-226.
7. Paris A, Tonner PH – Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-418.
8. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008;76:335-339.
9. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM – Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
10. Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349.
11. Nelson LE, You T, Maze M et al. – Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology* 2001;95:A1368.

12. Chrysostomou C, Schmitt CG – Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:619-627.
13. Dyck JB, Shafer SL – Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Rev* 1993;1:238-245.
14. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K et al. – Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008;100:697-700.
15. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ et al. – The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-1209.
16. Penttilä J, Helminen A, Anttila M et al. – Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:359-362.
17. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al. – Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-745.
18. Scholz J, Tonner PH. – Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:437-442.
19. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. – The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
20. Nelson LE, Lu J, Guo T et al. – The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-436.
21. Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA et al. – Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:395-399.
22. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S et al. – Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg* 2008;107:96-101.
23. Venn RM, Hell J, Grounds RM – Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-308.
24. Elvan EG, Oç B, Uzun S et al. – Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:357-364.
25. Easley RB, Brady KM, Tobias JD – Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:341-346.
26. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. – Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101:284-293.
27. Jalonen J, Halkola L, Kuttila K et al. – Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:519-524.
28. Talke P, Li J, Jain U et al. – Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1995;82:620-633.
29. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. – Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 2004;502:87-97.
30. Rouch AJ, Kudo LH, Hébert C. – Dexmedetomidine inhibits osmotic water permeability in the rat cortical collecting duct. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:62-69.
31. Billings FT 4th, Chen SW, Kim M et al. – Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F741-748.
32. Ebert T, Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology* 2004;101:568-570.
33. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. – Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004;100:738-739.
34. Videira RL, Ferreira RM. – Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004;101:1479.
35. Aho M, Erkola O, Kallio A et al. – Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;5:194-203.
36. Kobayashi A, Okuda T, Kotani T et al. – Efficacy of dexmedetomidine for controlling delirium in intensive care unit patients. *Masui* 2007;56:1155-1160.
37. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. – Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-2653.
38. Sturaitis MK, Kroin JS, Swamidoss CP et al. – Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology* 2002;97:A310.
39. Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT et al. – Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006;97:658-665.
40. Rozet I. – Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:537-543.
41. Frost EA, Booij LH – Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:331-335.
42. Ruesch S, Levy JH – Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:316-318.
43. Wijeyundera DN, Naik JS, Beattie WS – Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-752.
44. But AK, Ozgul U, Erdil F et al. – The effects of preoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1207-1212.
45. McCarty TM, Arnold DT, Lamont JP et al. – Optimizing outcomes in bariatric surgery: outpatient laparoscopic gastric bypass. *Ann Surg* 2005;242:494-498.
46. Ramsay MA, Saha D, Hebel RF – Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. *J Clin Anesth* 2006;18:452-454.
47. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM et al. – Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:24-28.
48. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG et al. – Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth* 2005;52:176-180.
49. Cooper L, Samson R, Gallagher C et al. – Dexmedetomidine provides excellent sedation for elective, awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology* 2005;103:A1449.
50. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. – Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-141.
51. Mantz J, Singer M – Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation, em: Maze M, Morrison P – Redefining sedation. London, UK, The Royal Society of Medicine Press Ltd, 1998;23-29.
52. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE et al. – Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:37-44.
53. Venn RM, Grounds RM – Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-690.
54. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P 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;30:1007-1014.
55. Tobias JD – Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:115-131.
56. Tobias JD, Berkenbosch JW – Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004;97:451-455.
57. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM et al. – Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:126-131.
58. Walker J, Maccallum M, Fischer C et al. – Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2006;27:206-210.

59. Shukry M, Kennedy K – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth* 2007;17:581-583.
60. Munro HM, Tirota CF, Felix DE et al. – Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:109-112.
61. Ard J, Doyle W, Bekker A – Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:263-266.
62. Anttila M, Penttilä J, Helminen A et al. – Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:691-693.
63. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW et al. – A double-blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007;105:374-380.
64. Talon M, Woodson L, Sherwood E et al. – Nasal dexmedetomidine is comparable to midazolam as a perioperative sedation for children. *Anesthesiology* 2007;107:A1398.
65. Tobias JD – Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag* 2006;2:201-205.
66. Baddigam K, Russo P, Russo J et al. – Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. *J Intensive Care Med* 2005;20:118-123.
67. Ramsay MA, Luterman DL – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101:787-790.
68. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E et al. – Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:20-25.
69. Bekker AY, Basile J, Gold M et al. – Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:126-135.
70. Chrysostomou C, Shiderly D, Berry D et al. – Dexmedetomidine, a novel agent for the acute treatment of supraventricular tachyarrhythmias after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 2007;8:A2.