

Rol de la Dexmedetomidina en el Tratamiento del Dolor

Role of dexmedetomidine in the Treatment of Pain

Villarroel, Pablo ⁽¹⁾; Contreras, Víctor ^(2, 3); Carbonell, Paulina ⁽⁴⁾

Resumen

La dexmedetomidina es un fármaco agonista de los receptores α -2 adrenérgicos, altamente selectivo, utilizado para sedación en unidades de cuidados críticos. Posee también, efectos analgésicos importantes que pueden atribuirle un rol en el manejo clínico del dolor. Diversas comunicaciones científicas han estudiado su utilidad en el manejo del dolor agudo, crónico y en cuidados paliativos, tanto en adultos como en niños. En este artículo de revisión se analiza la evidencia científica disponible hasta la fecha con el objeto de dilucidar cuál es el real aporte de este fármaco en el tratamiento de las diversas formas de dolor.

Palabras clave: Dolor, tratamiento del dolor, alfa 2 agonistas, dexmedetomidina.

Abstract

Dexmedetomidine is a highly selective α -2 adrenergic agonist commonly used in the critical care units for sedation therapy. It has analgesic effects that may be used in pain treatment. Many scientific reports have studied its utility in the management of acute and chronic pain and palliative care. In this review we analyze the scientific evidence in relation to the real role of dexmedetomidine in pain therapy.

Key words: Pain, pain therapy, alfa 2 agonists, dexmedetomidine.

(1) Residente de Anestesiología, Universidad de Concepción, Chile.

(2) Anestesiólogo MSc, PhD, MBA. Profesor Asociado, Universidad de Concepción, Chile.

(3) Anestesiólogo Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

(4) Anestesióloga MBA. Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

Introducción

Los fármacos agonistas de los receptores α -2 adrenérgicos (A α 2A) ingresan al arsenal farmacológico terapéutico a principios de los años 60 con la síntesis de la clonidina (CND). Inicialmente es utilizada como descongestionante nasal tópico, pero el reporte de sedación grave y depresión cardiovascular en una paciente, hizo que su utilización fuera desaconsejada para tales efectos (1). No obstante, estos “efectos adversos” resultaron de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, donde permanece hasta el día de hoy como alternativa terapéutica (2).

Durante bastante tiempo en el ámbito de la anestesia, el empleo de los fármacos A α 2 A permaneció ligado a la medicina veterinaria. Es así que fármacos como la Xylasina y la Detomidina producían sedación y analgesia de larga duración en animales (3) y

contrarrestaban los fenómenos excitatorios asociados al uso de la ketamina (4).

La dexmedetomidina (DMM), el dextro-enantiómero de la medetomidina, el cual es, a su vez, el derivado metilado de la detomidina (5), es aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1999 para su uso en sedación asociada a ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos (6). A partir de entonces, numerosos son los trabajos que han sido publicados remarcando su superioridad comparativa frente a otros fármacos utilizados para tales efectos. Sus propiedades analgésicas han sido evaluadas en trabajos de investigación clínica dentro de la última década y lo sitúan como un fármaco de gran utilidad y con un gran potencial de desarrollo en diversas áreas vinculadas a la medicina del dolor, de las cuales abordamos en los aspectos más relevantes a lo largo de esta revisión.

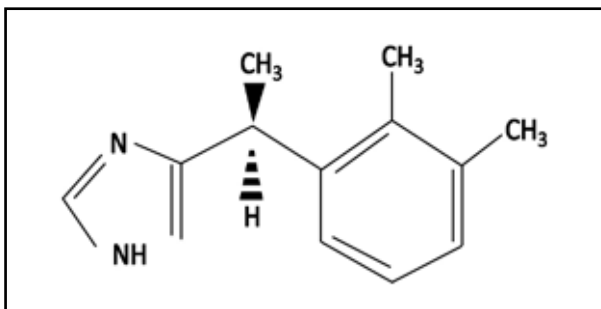
Farmacología

La DMM es un fármaco A_{2A} pre y post-sinápticos **altamente selectivo**. Posee un radio de actividad α_2/α_1 de 1620/1, siendo ocho veces más específico que la clonidina (7).

Desde el punto de vista farmacológico, a los 30 minutos post administración endovenosa (EV) se obtiene analgesia y su efecto dura aproximadamente 150 minutos (8). Presenta un 94% de unión a proteínas plasmáticas independiente de su vía de administración (9). Su vida media de eliminación es de 2 a 5 horas (10). La DMM se elimina en un 95% por vía renal y no se necesita ajustar la dosis en caso de disminución del clearance renal (11).

Su metabolismo es efectuado a nivel hepático, siendo mediado por glucuroconjugación y metilación mediada por el citocromo P450. Es necesario hacer ajustes de dosificación de la DMM en caso de enfermedad hepática moderada a severa (12). La DMM cruza la barrera hematoencefálica, encontrándose una concentración a nivel del LCR equivalente al 8% de su concentración plasmática (13).

Figura 1: Esquema de la Fórmula Química de la DMM



Mecanismo de Acción Antinociceptiva

Los receptores α_2 adrenérgicos están acoplados al subtipo proteína G_i que produce la inhibición de la actividad de la adenilciclase, con la consecuente disminución en la formación de AMPc intracelular (14). Otros mecanismos de acción involucrados son la activación de canales de potasio acoplados a proteína G_i, generando un flujo de iones potasio que producirían una hiper polarización de la membrana neuronal (15). También se le ha relacionado con la inhibición de canales de calcio tipo N voltaje-dependiente acoplados a proteína G_o, que disminuye la entrada de calcio e inhibe la liberación de neurotransmisores, principalmente sustancia P (16). También se ha involucrado al sistema de la Fosfolipasa C y sus segundos mensajeros IP₃ y DAG (17).

Los receptores α_2 adrenérgicos se sub clasifican en α_2A , α_2B y α_2C (18). Entre éstos, el subtipo α_2A está más involucrado a las propiedades analgésicas y antihiperalgésicas de origen central, específicamente a nivel del asta dorsal del la médula espinal (14).

Sitios de Acción Antinociceptiva

La DMM en altas concentraciones provoca el bloqueo de las fibras nerviosas periféricas, esencialmente las de tipo C (19). Otra hipótesis postulada en el mecanismo antinociceptivo tiene relación con la interacción entre receptores opioide μ , receptores A₁ de adenosina y receptores α_2 adrenérgicos por la existencia de tolerancia cruzada y dependencia entre los diversos agonistas de estos receptores. La interacción entre estos receptores se explicaría por la convergencia de acción común a través una proteína G inhibitoria (20).

Entre los sitios de acción central se encuentran el asta dorsal de la médula espinal, tanto a nivel pre sináptico, disminuyendo la excitabilidad de las fibras aferentes primarias (21) y disminuyendo la liberación de sustancia P; como también, a nivel pos sináptico, disminuyendo la actividad espontánea de las neuronas del asta dorsal que originan el haz espinotalámico (22). Los sitios de acción central supra espinal son menos claros, pero se postula la participación de los receptores α_2 adrenérgicos a nivel del locus ceruleus (23) y del núcleo del rafe magno (24), los cuales están también involucrados en su efecto sedativo.

Vías y Modos de Administración

La DMM se comercializa con el nombre de Precedex® (Laboratorio Abbott, Estados Unidos) y su presentación es en solución acuosa en una concentración 100 μ g/ml en ampolla de 2 ml. La FDA actualmente sólo aprueba su uso mediante bombas de perfusión continua y a dosis de 0,7 μ g/kg/h (6). Habitualmente, se prepara en jeringas de 50 ml diluido con 48 ml de solución fisiológica (4 μ g/ml).

Tabla 1. Resumen de las diferentes vías, modos y dosificaciones de la DMM.

Tabla 1. Vías, modos y dosificaciones de administración de la DMM	
Vías y modos de administración	Dosis
1. Intravenosa	Bolo 0.2- 0.4 µg/kg (adulto) 0.75- 4 µg/kg (pediatría)
a. Analgesia Controlada Paciente (PCA)	Carga 0.5- 1 µg/kg en 10-30 min. Infusión continua 0.2 0.8 µg/kg/h bolo 5 µg
b. Co-Adyuvante de anestesia peridural	Carga 0.5- 1 µg/kg en 10-20 min. Infusión continua 0.3- 0.5 µg/kg/h
c. Co-Adyuvante de anestesia espinal	Carga 0.5 µg/kg en 10 min
d. Co-Anestesia regional intravenosa	Bolo 1 µg/kg
2. Bucal	2.5 µg/kg
3. Intramuscular	2.5 µg/kg
4. Intranasal	1- 1.5 µg/kg
5. Intraarticular	1 µg/kg
6. Peridural	1 µg/kg
7. Caudal (pediatría)	1- 2 µg/kg

Existen múltiples vías para la administración de la DMM, siendo las más frecuentes la vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), intranasal (IN) o transdérmica (TD) (25). En la Tabla 1 se nombran todas las vías de administración descritas en la literatura y las dosificaciones más frecuentes. Las vías de administración de la DMM se resumen en la Tabla 1.

Dexmedetomidina y Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio en Adultos

Comparativamente con la CND, no existen muchos estudios diseñados de manera primaria para evaluar el control del dolor agudo a través del uso de la DMM. La gran mayoría de las veces obedece a análisis secundarios de estudios diseñados para evaluar sus propiedades sedativas en el contexto perioperatorio y en unidades de cuidados intensivos.

Entre los estudios que evalúan de manera primaria sus propiedades antinociceptivas, podemos remarcar el realizado por Aho y cols. Este estudio aleatorizado fue realizado en mujeres beneficiarias de ligadura tubaria por vía laparoscópica. Se administró DMM postoperatoriamente a las pacientes que refirieran dolor definido por ellos mismos como moderado a severo, en dosis de 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg, oxycodona en dosis de 60 µg/kg o diclofenaco 250 µg/kg. Se utilizó como fármaco de rescate morfina endovenosa, si las dosis mencionadas se repetían más de 3 veces en una hora; o bien, más de 5 veces en 2 horas. En el grupo de pacientes que recibió DMM 0,4 µg/kg se logró una reducción significativa en los valores de la escala visual análoga (EVA) para

evaluación del dolor (21%) a partir de la tercera dosis y disminuyó el número de pacientes que requirió morfina de rescate, en comparación con las otras modalidades de analgesia (26).

En otro estudio se comparó el uso de la DMM con dosis de carga y posterior perfusión continua (1 µg/kg en 10 minutos luego 0,4 µg/kg/h) versus morfina endovenosa en bolo de 80 µg/kg administrado 30 minutos antes del término de la cirugía. Las puntuaciones en la escala EVA fueron similares en ambos grupos, pero el consumo de morfina de rescate en el grupo de pacientes que recibió DMM fue un 66% inferior (27).

En un estudio clínico aleatorizado efectuado en mujeres sometidas a histerectomía abdominal, variando la administración de la DMM antes de la inducción con mantención hasta el final de la cirugía y comparado con placebo, no se encontró diferencias en las puntuaciones de la escala EVA para la medición del dolor, pero sí una reducción tanto en el número de pacientes con consumo de morfina administrada mediante la modalidad PCA endovenosa, como también, en la dosis total de morfina administrada en 48 horas (28).

Las propiedades farmacológicas de la DMM la hacen interesante en el manejo del dolor agudo de pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Estos pacientes tienen una mayor incidencia de morbilidad respiratoria postquirúrgica, la cual puede ser incrementada por el uso de opioides endovenosos para el manejo del dolor postoperatorio. En este contexto, el empleo de la DMM produce analgesia aceptable, reduce el uso de opioides (dosis total empleada, intervalo de tiempo entre las dosis, como también, el número total

de pacientes que se les administró el opioide) para el manejo del dolor, con sedación asociada sin producir depresión respiratoria (29, 31).

A pesar de la evidente disminución en el consumo de opiodes para el manejo de dolor postoperatorio, la DMM no ha podido demostrar un efecto analgésico consistente ni mucho menos dosis dependiente, que sí se ha evidenciado en modelos experimentales de dolor agudo (32). Esto puede ser atribuido en parte a que el uso de dosis mayores incrementa la posibilidad de presentar eventos adversos (hipotensión y bradicardia) sobre todo en la población adulta. También se postula que la sedación asociada a su uso limitaría la solicitud de analgesia de rescate, fundamentado en el hecho de encontrar en ciertos trabajos disminución del consumo de opiodes pero sin reducción en las puntuaciones de dolor.

Dexmedetomidina y Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio en Niños

La DMM ha sido utilizada en pacientes pediátricos para sedación en ventilación mecánica; en estudios de imagenología, como profilaxis y tratamiento de la agitación postoperatoria y como premedicación para el manejo de la ansiedad preoperatoria.

Respecto a su potencial analgésico en infantes, son escasos los estudios que se han realizado, pero en los últimos años se ha evaluado su utilidad en este aspecto, concluyendo un rol en la analgesia multimodal de intervenciones quirúrgicas que inducen dolor post operatorio moderado a severo (33).

Entre estas cirugías, la adenoamigdalectomía es una de las intervenciones más frecuentes y dolorosas a las que se somete la población pediátrica (34); y por ende, esto conlleva el uso habitual de opiodes. No obstante, la hipertrofia adenoamigdaliana merece tener ciertas consideraciones: primero, el edema postoperatorio aumenta el riesgo de obstrucción de vía aérea superior posterior a la cirugía. Segundo, se encuentra asociado a mayor incidencia de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) y éstos, a su vez, con mayor sensibilidad al efecto depresor respiratorio de los opiodes (35). Este inconveniente ha motivado la prescripción de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como alternativa a los opiodes. Sin embargo, la evidencia disponible ha demostrado que éstos son insuficientes (36) y además incrementan el riesgo de sangrado post quirúrgico (37). En este ámbito, un estudio realizado en niños sometidos a adenoidectomía y amigdalectomía comparó el uso de DMM (0.75 µg/kg y 1 µg/kg) y morfina (50 µg/kg y 100 µg/kg) en el manejo del dolor postoperatorio. Los resultados mostraron que el tiempo transcurrido hasta la necesidad de rescate analgésico era similar para ambas drogas en el grupo de dosis superiores, incrementando el intervalo libre sin uso de opiodes. Asimismo, el número de niños con necesidad de más de una dosis de rescate analgésico fue inferior, reduciendo la dosis total de opiodes utilizada en cada niño (38).

En otro estudio, doble ciego y controlado, que utilizó dosis aún superiores de DMM (2 µg/kg y 4 µg/kg), comparado con fentanilo (1 µg/kg y 2 µg/kg) y administrado inmediatamente posterior a la intubación endotraqueal, demostraron que a estas dosis el intervalo libre; es decir aquel tiempo sin uso de opiodes de rescate, era superior al grupo en el cual se utilizó fentanilo. Por otra parte, no se encontró diferencias en este aspecto entre ambas dosis utilizadas de DMM (39). En este contexto, podemos aducir entonces que el uso de la DMM presentaría ventajas en este tipo de intervención quirúrgica de alta prevalencia, limitando el uso de opiodes sin incrementar el riesgo de sangrado.

En otros procedimientos efectuados en la población pediátrica, que inducen dolor moderado a severo, como por ejemplo la cirugía reparadora de hipospadia, se evaluó el uso de DMM administrada intraoperatoriamente comparado con placebo. Se observó una disminución en las necesidades de fentanilo intraoperatorio y morfina postoperatoria; así mismo, los puntajes en escalas del dolor (EVA) fueron inferiores. (40). De esta manera, la DMM se muestra como una alternativa dentro del manejo multimodal del dolor, limitando el uso de opiodes y sus efectos adversos; como a la vez, es una alternativa a las técnicas de analgesia regional en caso de rechazo de éstas.

Una preocupación del uso clínico de la DMM lo constituye la alta incidencia de eventos adversos hemodinámicos, tales como bradicardia e hipotensión arterial, las que son dosis dependientes y han sido descritos especialmente en pacientes adultos, lo que invita a su uso con cierta precaución y rigurosidad. En un reciente meta-análisis de Schnabel et al., efectuado en pacientes pediátricos, se concluyó que, a pesar que la evidencia científica es aún deficiente para evaluar estos aspectos, sólo existe reporte de un caso de bradicardia que fue necesario tratar (41). No obstante lo antes mencionado, se recomienda evitar el uso de la DMM en condiciones de gasto cardiaco dependiente de la frecuencia o en aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar bradicardia, como también, bloqueos de nodo auriculo-ventricular (33).

Dexmedetomidina y Manejo del Dolor en Cuidados Paliativos

El control de síntomas en cuidados paliativos se hace extremadamente difícil durante las últimas 48 horas de vida de los pacientes. Experimentan dolor, disnea, fatiga, intranquilidad y delirium, muchas veces a pesar de un tratamiento adecuado. La refractariedad de los síntomas plantea la necesidad de realizar sedación paliativa, decisión difícil tanto para el equipo de cuidados paliativos como para la familia (42).

Los fármacos utilizados para esto son benzodiazepinas y/o opiodes y de manera habitual se necesita sedación profunda para controlar los síntomas, lo que genera mucha ansiedad en los familiares (43).

En este contexto, la DMM presenta características interesantes, a pesar de no haber estudios aún en cuidados

paliativos o dolor oncológico (44). La sedación de alta calidad, definida como “sedación conciente”, permite mantener a los pacientes tranquilos pero comunicativos y cooperadores (45), manteniendo el contacto con la familia en la etapa final de su enfermedad.

Por otra parte, su efecto antinociceptivo ofrece una alternativa en el control del dolor, particularmente el refractario a opioides comunicado en reportes de casos (43) o ante el fallo de tratamientos de segunda y tercera línea como la ketamina, lidocaína endovenosa y técnicas invasivas (46).

La progresión de la enfermedad terminal viene acompañada de un incremento en la intensidad del dolor y, por lo tanto, de un incremento en las dosis de opioides utilizados. Estos incrementos se ven limitados por los fenómenos de toxicidad dosis dependiente evidenciados en la aparición de mioclonias o bien de efectos secundarios intolerables para los pacientes. La DMM, potencialmente, podría jugar un rol al limitar el incremento de las dosis de opioides (46).

Otra ventaja comparativa es la de contar con varias vías de administración en un escenario en el cual el acceso endovenoso no es la primera opción o bien se encuentra limitado (44).

Además, es una potencial alternativa en el control farmacológico del delirium y de su prevención, al disminuir el uso de opioides (por su efecto antinociceptivo) y de benzodiazepinas (alternativa de manejo en la sedación paliativa), que incrementan el riesgo de desarrollarlo (44).

Aunque su lugar en el arsenal farmacológico en el área de los cuidados paliativos y del dolor oncológico no está del todo claro, las experiencias favorables reportadas dejan en claro su utilidad y la necesidad de realizar estudios en éste ámbito.

Dexmedetomidina y Manejo del Dolor Crónico

A pesar del interés creciente por el uso de la DMM en el manejo del dolor, éste se ha centrado en sus formas

agudas de presentación, con estudios limitados sobre su influencia en la prevención o tratamiento del dolor crónico (47).

Un estudio evaluó su rol preventivo, comparó el uso de DMM intraoperatorio contra placebo en mujeres sometidas a cirugía por cáncer de mama. Se valoró la presencia de dolor crónico, su intensidad y caracterización a los tres meses de seguimiento, mediante la aplicación del cuestionario BPI (Brief Pain Inventory) y el SF-MPQ2 (Short Form McgGill Pain Questionnaire), demostrando menor incidencia y severidad de dolor crónico en el grupo de DMM intraoperatoria. Dentro de las características del dolor crónico en el grupo placebo, demostró ser generalizado, planteando como posible mecanismo de acción, la intervención a nivel de los fenómenos de sensibilización central secundarios a la descarga persistente de los nociceptores periféricos (48). Con respecto al rol de la DMM en el tratamiento de las diversas formas de dolor crónico, las experiencias son aún más limitadas. Existe el reporte de un caso en el cual se trató una paciente con el diagnóstico de síndrome doloroso regional complejo tipo I con ketamina en dosis subanestésicas asociada a DMM, resultando en la remisión completa de los síntomas y dada de alta a las 24 horas de su ingreso (49).

Conclusión

A pesar del potencial de la DMM en el manejo del dolor en una gran variedad de escenarios, es limitada la información que permita definir su rol dentro del arsenal farmacológico disponible en la actualidad para el manejo del dolor mediante un enfoque multimodal. A la vez, existe escasa evidencia científica que evalúe su uso en el manejo del dolor de ciertas áreas, como el de los cuidados paliativos, dolor oncológico y dolor crónico. Aunque hay experiencias positivas, hasta la fecha no existe información determinante que nos permita generar recomendaciones sólidas para su empleo en la práctica clínica en el manejo del dolor.

Referencias Bibliográficas

- (1) Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 12a. edition, 2010 MGrav Hill. 784-813.
- (2) Sattler R, Van Zwieten: Acute hipotensive action of clonidine after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur J Pharmacol.* 1967; 2: 9-13.
- (3) Clarke KW, Hall LW. "Xylazine"—a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec.* 1969;85:512-517.
- (4) Clarke K, Hall W. A survey of anaesthesia in small animal practice. *J Assoc Vet Anaesth.* 1990;17: 4-10.
- (5) Savola JM, Virtanen R. Central [alpha] 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol.* 1991;195(2):193-199.
- (6) Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine *Drugs.* 2000 Feb;59(2):263-8.
- (7) Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988;150:9-14.
- (8) Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine—a novel alpha 2-adrenoceptor agonist—in healthy volunteers. *Pain.* 1991 Sep;46(3):281-5.
- (9) Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology.* 1993 May;78(5):813-20.
- (10) Kivisto KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):345-9.
- (11) De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2001 Nov;93(5):1205-9.
- (12) Precedex® (dexmedetomidine) package insert. Lake Forest, IL: Hospira, Inc., April 2004.
- (13) Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 1997;85:1136-42.
- (14) Smith H, Elliott J. Alpha(2) receptors and agonists in pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:513-18.
- (15) Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology.* 1991;74:581-605.
- (16) Lipscombe D, Kongsamut S, Tsien R. a-Adrenergic inhibition of sympathetic neurotransmitter release mediated by modulation of N-type calcium-channel gating. *Nature.* 1989;340:639-42.
- (17) Childers MK. How alpha2 adrenergic agonists relieve pain. In: Use of alpha2 adrenergic agonists in pain management. Childers MK(editor). Columbia, MO: Academic Information Systems, Inc.; 2001. pp. 13± 27.
- (18) Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 2002;54:146-65.
- (19) Eisenach J, De Kock M, Klimscha W. Alpha sub 2-adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984 -- 1995). *Anesthesiology.* 1996;85:655.
- (20) Aley K, Levine J. Multiple receptors involved in peripheral alpha 2, mu, and A1 antinociception, tolerance, and withdrawal. *J Neurosci.* 1997;17:735-44.
- (21) Calvillo O, Ghignone M. Presynaptic effect of clonidine on unmyelinated afferent fibers in the spinal cord of the cat. *Neurosci Lett.* 1986;64:335-9.
- (22) Ono H, Mishima A, Ono S, et al. Inhibitory effects of clonidine and tizanidine on release of substance P from slices of rat spinal cord and antagonism by [alpha]-adrenergic receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1991;30:585-9.
- (23) Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology.* 1992;76:948-52.
- (24) Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol.* 1993;40:691-709.
- (25) Chan AK, Cheung CW, Chong YK. Alpha-2 agonists in acute pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Dec;11(17):2849-68.
- (26) Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, et al. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg.* 1991;73:112-18.
- (27) Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:153-8.
- (28) Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth.* 2006;53:646-52.
- (29) Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18:24-8.
- (30) Dholakia C, Beverstein G, Garren M, et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1556-9.
- (31) Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg.* 2008;106:1741-8.
- (32).- Kalso EA, Pöyhiä R, Rosenberg PH. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective 2-adrenergic agonist. *Pharmacol Toxicol.* 2009;68(2):140-143.
- (33).- Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatr Anesth.* 2010; 3: 256-264.
- (34).- Erickson BK, Larson DR, St Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140: 894-901.
- (35).- Brown KA, Laferriere A, Lakheeram I, Moss IR. Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates. *Anesthesiology.* 2006; 105: 665-9.
- (36).- Bean-Lijewski JD, Kruitbosch SH, Hutchinson L, Browne B. Posttonsillectomy pain management in children: can we do better? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 545-51.
- (37).- Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2003;96:68-77.
- (38).- Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg.* 2010; 2: 490-495.

- (39).- Pestieau SR, Quezado ZM, Johnson YJ et al. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 2011; 6: 540-550
- (40).- Al-Zaben KR, Qudaisat IY, Al-Ghanem SM et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 3: 247-25.
- (41).- Schnabel A, Reichl SU, Poepping DM, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*. 2013 Feb; 23(2):170-9.
- (42).- Chater S, Raymond V, Paterson J, et al. Sedation for intractable distress in the dying. A survey of experts. *Palliat Med* 1998;12:255-269.
- (43).- Soares LG, Naylor C, Martins MA, Peixoto G. Dexmedetomidine: a new option for intractable distress in the dying. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:6-8.
- (44).- Prommer E. Dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care*. 2011 Jun;28(4):276-83.
- (45).- Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93(5): 1345-1349.
- (46).- Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne P, Lyckholm LJ, Smith TJ. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med*. 2011 Mar;14(3):371-3.
- (47).- Kosharskyy B, Almonte W, Shaparin N, Pappagallo M, Smith H. Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician*. 2013 May-Jun;16(3):231-49.
- (48).- Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care*. 2012 Jan;18(1):45-51
- (49).- Nama S, Meenan DR, Fritz WT. The use of sub-anesthetic intravenous ketamine and adjuvant dexmedetomidine when treating acute pain from CRPS. *Pain Physician*. 2010; 13:365-368.

Conflicto de Interés:

Autor(es) no declaran conflictos de interés en el presente trabajo.

Recibido el 24 de Noviembre de 2013, aceptado para publicación el 25 de mayo de 2014.

Correspondencia a:
Dr. Víctor Contreras
Médico Anestesiólogo
Hospital Clínico Regional de Concepción
Concepción, Chile.
E-Mail: dr.vcontreras@gmail.com
Teléfono: +56 9 9939 0516