

# “AGONISTAS ALFA<sub>2</sub>-ADRENERGICOS”

**Cuarto Curso Farmacología a Distancia**

**Curso 2006 PAPD – FAAAAR**

---

**Dr. Luciano Ariel Gomez, Médico Anestesiólogo, Staff Htal. Británico de Buenos Aires**

**Dra. Liliana M. Gianchino, Médica Anestesióloga, Jefe de la División Anestesiología, Htal. Dr. Cosme Argerich.**

## **INTRODUCCION**

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (clonidina,  $\alpha$ -metilnoradrenalina, etc.) han sido ampliamente aplicados para tratar la hipertensión arterial (HTA); esta última indicación ha perdido vigencia por los efectos colaterales desagradables de estos agentes (principalmente sedación, impotencia y sequedad bucal). Más recientemente se ha tomado conciencia que estos efectos pueden ser beneficiosos durante la anestesia. Estos fármacos ejercen efectos simpaticolíticos, contribuyendo a la estabilidad hemodinámica en respuesta a la intubación endotraqueal y al stress quirúrgico, poseen acciones analgésicas, sedantes, anestésicas (potenciando otros anestésicos generales), podrían tener efectos beneficiosos en la profilaxis y el tratamiento de la isquemia miocárdica perioperatoria y constituyen complementos útiles en la anestesia regional.

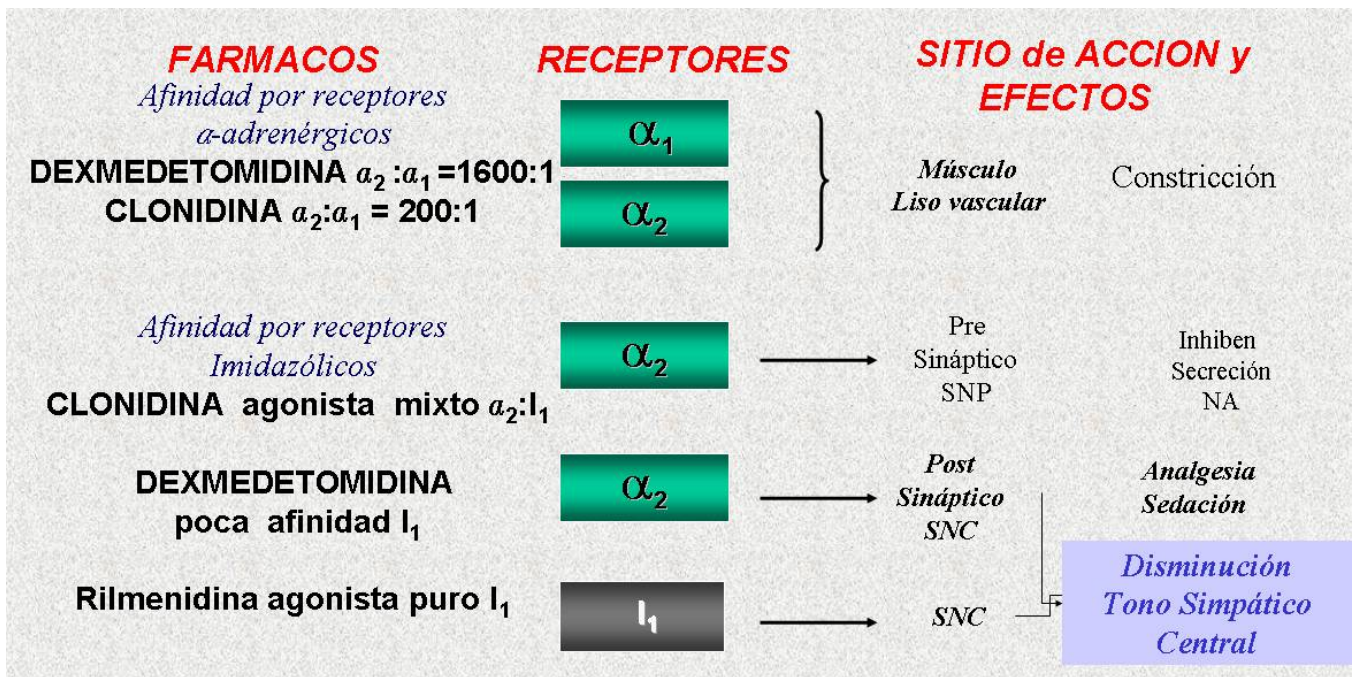
## **Pro:** Características Farmacológicas Teóricas: **Con:**

- ⚡ Analgesia y potenciación de los anestésicos.
- ⚡ No producen taquicardia refleja.
- ⚡ Sedación.
- ⚡ Efecto persistente.
- ⚡ Acción Central, (no interfieren con los receptores alfa-adrenérgicos).
- ⚡ No requieren infusión continua.
- ⚡ Pueden utilizarse en pacientes con patología cerebral, renal, hepática, coronaria o pulmonar y en la hipertensión arterial asociada al embarazo.
- ⚡ No producen hipertensión rebote al cese de la infusión.
- ⚡ No alteran la autorregulación cerebral.
- ⚡ Efecto persistente, ante cambios hemodinámicos.
- ⚡ Precaución de administrarlos en infusión lenta.
- ⚡ Contraindicados en pacientes que mantengan la función ventricular en base al tono simpático (Ej: Insuficiencia cardíaca)

## **UNION A RECEPTORES**

La clonidina (CLON) y la dexmedetomidina (DEX) son agentes que se comportan como **agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos** y que, debido a su estructura imidazólica, se comportan además como agonistas de un grupo diferente de receptores no adrenérgicos: los **receptores a compuestos imidazólicos,  $I_1$** . Sus efectos dependen de su acción relativa sobre ambos grupos de receptores. La DEX se comporta como un agonista completo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, mientras que la CLON se comporta como un agonista parcial (exhibe efecto techo). Las afinidades relativas  $\alpha_2/\alpha_1$  son 1:1600 y 1:200 para la DEX y CLON respectivamente. La CLON tienen similar afinidad  $I_1 / \alpha_2$  mientras que la que la DEX presenta escasa afinidad  $I_1$ ; los receptores  $I_1$  presentan efectos antihipertensivos, diuréticos y neuroprotectores (Van Zwieten 1997). Existen agonistas selectivos como la rilmenidina (Hyperium®) (afinidad  $I_1 / \alpha_2$  30 veces mayor que la CLON) y la moxonidina (afinidad  $I_1 / \alpha_2$  40 / 1) con efectos antihipertensivos mediante acción central, que no producen sedación ni potenciación de los agentes anestésicos.

La  $\alpha$ -metil-DOPA (Aldomet®) requiere para su acción del metabolismo a  $\alpha$ -metil-noradrenalina, la cual se comporta como un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico débil. Debido a que la  $\alpha$ -metil-DOPA requiere absorción y biotransformación, sus efectos son lentos e impredecibles.



Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos actúan sobre receptores pre y postsinápticos con localización en el sistema nervioso central y periférico; median sus acciones principalmente por proteínas G inhibitorias ( $G_i$ ) fijadoras de nucleótidos de guanina, cuya activación produce reducción de los niveles de  $AMP_c$ . Un segundo mecanismo mediado por proteínas G involucra la apertura de canales, principalmente de potasio.

## ACCIONES DE LOS RECEPTORES $\alpha_2$ -ADRENERGICOS y RECEPTORES A LOS COMPUESTOS IMIDAZOLICOS

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen sus efectos por acción sobre receptores pre y postsinápticos con localización en el sistema nervioso central y periférico. Gran parte de sus acciones dependen de **disminución del tono simpático central, potenciación del sistema parasimpático y disminución de la liberación de catecolaminas de los nervios simpáticos periféricos** por acción sobre los receptores  $\alpha_2$ -presinápticos.

La CLON reduce la concentración alveolar media (CAM) de los agentes

**halogenados** hasta un 50%, mientras que la DEX puede producir hasta un 90% de reducción. Estos datos indican que los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos no solamente reducen los requerimientos de otros agentes, sino que además poseen propiedades anestésicas propias (Scholtz y Tonner 2000). Los agonistas imidazólicos puros (rilmenidina) no tienen efectos sedantes ni potencian los efectos hipnóticos de los anestésicos.

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos poseen un **efecto diurético moderado** que depende de disminución de la liberación de hormona antidiurética (ADH), antagonismo de la acción de la ADH en el túbulo renal, inhibición de la liberación de renina y aumento de la liberación del Factor Natriurético Atrial (ANP) (Gomez y Gianchino 1994).

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos poseen un efecto **relajante muscular** moderado que parece depender de inhibición de las motoneuronas medulares. Por este mecanismo reducen la rigidez muscular por narcóticos, son útiles en dolores lumbares y en enfermedades que cursan con hipertonia muscular.

Las catecolaminas juegan un rol importante en la isquemia cerebral. Aquellos agentes que disminuyen el tono simpático como los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos y agonistas de los receptores imidazólicos han mostrado **efectos neuroprotectores** en modelos experimentales (Scholtz y Tonner 2000).

La CLON ha sido utilizada con éxito para el tratamiento de los temblores postoperatorios y del síndrome de abstinencia al alcohol, nicotina, benzodiazepinas y opiáceos.

La clonidina, la dexmedetomidina y la xilazina no afectan la quimiotaxis, la fagocitosis o la producción de aniones superóxido por los neutrófilos.

El **Atipamezole, un antagonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos** revierte los efectos sedantes y hemodinámicos de la dexmedetomidina en humanos. Presenta una vida media de 1,5-2 horas, similar a la de la dexmedetomidina, por lo que se ha propuesto que esta combinación podría utilizarse con ventajas en anestesiología (Sholz y Tonner 2000). El atipamezole no se halla disponible aún para uso clínico en humanos. Nuestra opinión es que la reversión brusca del bloqueo simpático producida por agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos puede resultar peligroso, sobretodo en pacientes con patología cardiovascular.

<b>Comparación de los Agonistas <math>\alpha_2</math>-adrenérgicos</b>			
	<b>Vida media de eliminación</b>	<b>Selectividad <math>\alpha_2 / \alpha_1</math></b>	<b>Actividad Intrínseca <math>\alpha_2</math>-adrenérgica</b>
$\alpha$ -Metil-Noradrenalina	variable	10 / 1	débil
Clonidina	6-9 horas	200 / 1	parcial
Mivazerol	4 horas	400 / 1	completa
Dexmedetomidina	2,3 horas	1600 / 1	completa

La administración EV en bolo de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos produce inicialmente hipertensión arterial, por acción sobre receptores  $\alpha_2$ -vasculares que median vasoconstricción; posteriormente se hace evidente la reducción del tono simpático central, con lo que la presión arterial disminuye.

**Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos deben administrarse en infusión durante un período no inferior a 10 minutos.**

## **LOS AGONISTAS $\alpha_2$ -ADRENERGICOS EN ANESTESIOLOGIA:**

A partir de la década del 90 surge interés anestesiológico hacia la utilización de clonidina, en ese momento el único agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgico disponible para uso clínico, debido a su capacidad para brindar estabilidad hemodinámica durante el período perioperatorio. En algunos países solamente se hallaba disponible en comprimidos por lo que su administración intraoperatoria se realizaba por la sonda nasogástrica.

En 1986 el Filand Farmos Group desarrolló un nuevo agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico con afinidad por este receptor 8 veces mayor que la clonidina, incrementando los efectos sedantes, analgésicos y ansiolíticos en relación a las acciones hipotensoras y bradicardizantes. Este agente, la **dexmedetomidina**, fue introducida en EEUU a fines de 1999 en la terapia intensiva para brindar sedación y analgesia. Si bien contar con un paciente colaborador, fácilmente despertable, con analgesia y buena tolerancia al tubo endotraqueal constituyen valiosas ventajas, la inhibición del tono simpático producida por los agonistas  $\alpha_2$ -

adrenérgicos es altamente contraproducente en pacientes críticos con requerimiento de apoyo inotrópico, vasoconstrictor o hipovolemia. El perfil farmacológico es ideal para pacientes en buen estado cardiovascular con elevado tono simpático (politraumatizados, pacientes adictos o con excitación psicomotriz).

Los efectos beneficiosos de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos han hecho que a posteriori se incorporara la dexmedetominina (Precedex®) a la arena anestesiológica. A continuación analizaremos los pros y contras de la utilización de la DEX y la CLON en anestesiología.

## ESTRATEGIA ANESTESICA

La introducción de un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico en nuestra anestesia nos lleva a replantear el comportamiento de los otros componentes de nuestra técnica, con el objeto de evitar efectos adversos por sobredosificación o interacciones medicamentosas.

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos potencian los efectos hipnóticos, sedantes y ansiolíticos de los anestésicos por lo cual, cuando se utilizan en forma conjunta, **debe necesariamente reducirse la dosis de ambos**. Es por este motivo que las dosis recomendadas para pacientes en la terapia intensiva no se adaptan a nuestra situación durante una anestesia general.

Estos agentes reducen el tono simpático central por lo que resultarán potenciados todos los efectos hipotensores de los fármacos anestésicos y de los antihipertensivos que se halle recibiendo el paciente; si es necesaria una acción estimulante cardiovascular, se requerirán mayores dosis que las convencionales de inotrópicos y vasoconstrictores para lograr un efecto equivalente.

Por estos factores cuando se considera útil administrar un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, es conveniente ser cauto, comenzando con dosis bajas para luego incrementarlas gradualmente de acuerdo a la respuesta del paciente.

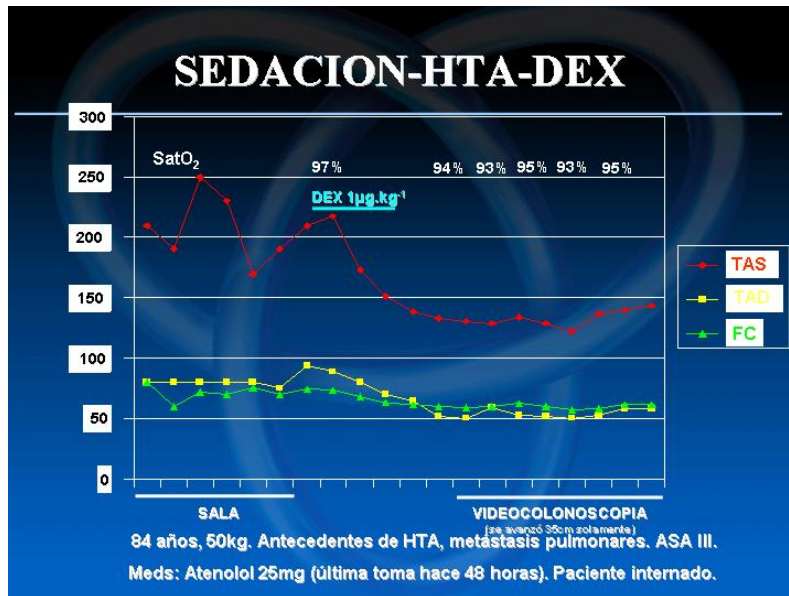
El uso de CLON con el objeto de potenciar efectos anestésicos en pacientes sin patología cardiovascular, se asocia con una incidencia de bradicardia e hipotensión que no justificaría los beneficios potenciales (Gomez y Gianchino 1993, Scheinin y col. 1993).

## SEDACION, ANALGESIA, ANSIOLISIS

La premedicación con agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos produce sedación y ansiolisis comparable a la producida por las benzodiazepinas. Estos efectos, la hipnosis y la potenciación de otros

anestésicos dependen principalmente de acciones sobre receptores  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos postsinápticos a nivel del locus coeruleus.

### Caso clínico:



Se presenta un procedimiento no programado. Se adjuntan los registros de la tensión arterial en la sala de internación, concordantes con suspensión de la medicación antihipertensiva. En esta paciente se aprovecharon los efectos sedantes, ansiolíticos, analgésicos e antihipertensivos de la dexmedetomidina comenzando el estudio luego de infundida la medicación. Si bien se describe que los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos no producen depresión respiratoria significativa, ésta se hace evidente en aquellos pacientes, que como ésta, presentan compromiso pulmonar severo.

Otra situación especialmente ventajosa para el uso de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos presentan aquellos pacientes que se encuentran ansiosos e hipertensos en el preoperatorio inmediato. En estos casos hemos tenido buenos resultados con CLON o DEX  $2\mu\text{.kg}^{-1}$  intramuscular administrada en la sala de internación. En la sala de recuperación, la presencia de dolor e hipertensión arterial constituye otra situación ventajosa para resolver con estos agentes. La administración IM evita la hipertensión arterial por inyección IV rápida; estos agentes muy liposolubles presentan absorción completa por esta vía.

*La DEX presenta efectos prolongados que la hacen no apta para pacientes ambulatorios. En un estudio en voluntarios, 2 individuos de 10 presentaron cuadros de lipotimia 5 horas*

luego de la infusión IV de DEX (Dyck y col.1993).

## MANEJO DEL DOLOR

Estos agentes pueden mejorar la analgesia brindada por los analgésicos tradicionales, actuando por un mecanismo independiente y presentando sinergismo con los opioides (Smith y Elliot 2001). Producen este efecto por acción sobre sitios espinales y supraespinales. Estas acciones tienen implicancias importantes tanto en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo como del dolor crónico, incluyendo enfermedades con espasticidad o en el dolor miofascial, neuropático, la cefalea crónica diaria y la neuralgia postherpética (Smith y Elliot 2001). En modelos experimentales de dolor neuropático se observó incremento de los receptores  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos; éstos podrían estar involucrados en el desarrollo de dolor persistente posterior al daño nervioso dependiente del sistema simpático; en estas situaciones los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos han mostrado producir analgesia y reducir la sensibilización central (Lavand´homme y col.2002). La Tizanidina, otro agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, ha sido utilizado recientemente con buenos resultados en el tratamiento de la espasticidad, el dolor neuropático, la cefalea tensional/ cefalea crónica diaria y las migrañas recurrentes (Smith y Elliot 2001).

En la analgesia peridural para el trabajo de parto, la adición de clonidina a la mezcla fentanilo-bupivacaína parece proveer analgesia satisfactoria de mayor duración que la asociación fentanilo-bupivacaína. Resultados similares se observaron con la combinación clonidina-levobupivacaína en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera. Los resultados son menos claros cuando se administró clonidina durante anestesia caudal en una población pediátrica (Gabriel y Gordón 2001). Curatolo y col. examinaron 20 combinaciones de agentes durante la analgesia peridural torácica continua para el postoperatorio de cirugía abdominal mayor. Los autores buscaron la combinación óptima de las dosis de bupivacaína, fentanilo, clonidina, y la velocidad de infusión mostrando reducción de los efectos colaterales y mejor calidad de analgesia postoperatoria.

<b>Esquemas Optimizados de Analgesia Peridural Torácica Continua para Cirugía Abdominal Mayor (Tomado de Curatolo y col. 2000)</b>				
	<b>Bupivacaína</b>	<b>Fentanilo</b>	<b>Clonidina</b>	<b>ml/h</b>
1	9 mg/h	21 $\mu$ g/h	5 $\mu$ g/h	7 ml/h
2	8 mg/h	30 $\mu$ g/h	0	9 ml/h



3	13 mg/h	25µg/h	21µg/h	9 ml/h
---	---------	--------	--------	--------

## ANESTESIA REGIONAL

La clonidina exhibe capacidad de potenciar los efectos de los anestésicos locales y de prolongar el bloqueo sensitivo, reduciendo la dosis de anestésico local necesaria para lograr analgesia postoperatoria, sin modificar la latencia del bloqueo. Durante la anestesia regional ha sido administrada por vía subaracnoidea, peridural, intraarticular, intravenosa y en bloqueos periféricos. La asociación de clonidina (0,15mg) y morfina (1mg) versus morfina (1mg) administradas intraarticularmente en la rodilla, mejoró la analgesia postoperatoria.

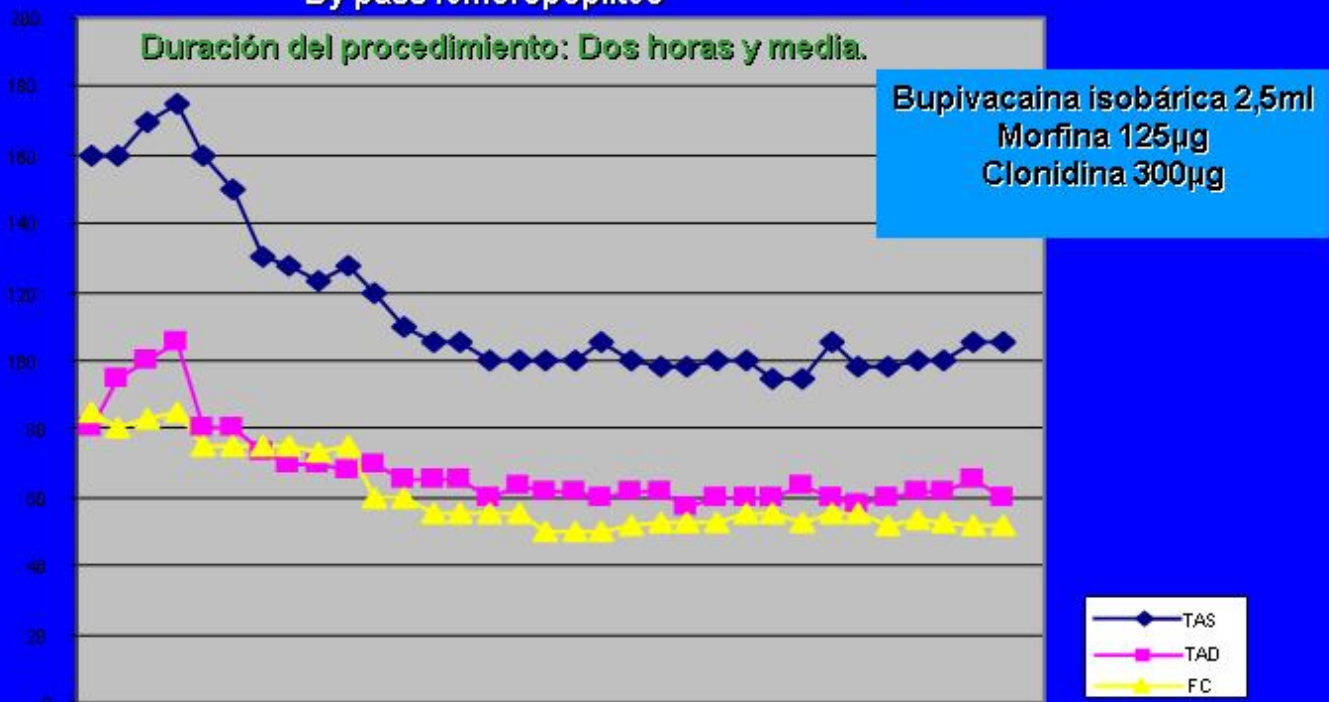
La clonidina neuroaxial aumenta la profundidad del bloqueo motor y sensitivo y, asociada a opioides y anestésicos locales, parece producir analgesia de mayor duración, de instalación más rápida y de mejor calidad. Las dosis más altas de clonidina subaracnoidea se asocian con mayor dispersión cefálica del bloqueo, mayor sedación e hipertensión. El efecto sinérgico durante la anestesia espinal se observa también luego de la administración oral de CLON. La analgesia medular depende de inhibición directa de las neuronas medulares, potenciación de neuronas colinérgicas y del sistema noradrenérgico descendente. No produce depresión respiratoria

La adición de clonidina a la analgesia regional intravenosa resulta en prolongación del tiempo de tolerancia al torniquete y mejor analgesia postoperatoria, aunque de corta duración. En los bloqueos periféricos, asociada a anestésicos locales, prolonga el bloqueo motor, sensitivo y la analgesia, sin incrementar el tiempo de latencia ni los efectos adversos. Este efecto parece ser más evidente con los anestésicos locales de acción corta (lidocaína) que con los de acción prolongada (ropivacaína).

### *Caso clínico:*

**CLONIDINA-MORFINA-BUPIVACAINA  
SUBARACNOIDEAS  
(D. Andrés)  
By pass femoropoplíteo**

79 años, 76kg, HTA, dislipemia.  
Meds: Enalapril, diltiazem, sinvastatina..



**Paciente sedado en el intraoperatorio. No recibió inotrópicos ni vasoconstrictores.  
Analgesia postoperatoria confirmada: 52 horas**

(Cada línea horizontal corresponde a 20 mmHg de tensión arterial o 20 latidos/min.)

### Aplicaciones en Cirugía Ocular

La CLON produce disminución de la presión intraocular y atenúa su incremento ante las maniobras de laringoscopia e intubación. Su uso en pacientes ancianos, bajo anestesia general o regional, se asocia con marcada sedación, ansiolisis y mayor estabilidad hemodinámica perioperatoria.

### CLONIDINA y DEXMEDETOMIDINA:

Perspectivas como Antihipertensivos durante el período perioperatorio.

El efecto antihipertensivo depende de la disminución del tono simpático central (principalmente por inhibición de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus), potenciación del sistema parasimpático y disminución de la liberación de catecolaminas de los nervios simpáticos. Los efectos antihipertensivos se hallan mediados por agonismo sobre los receptores  $\alpha_2$  e  $I_2$ . Estos agentes producen una disminución simultánea y balanceada de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, sin desarrollar efecto rebote ante la suspensión de

### **Ventajas de los agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos para el tratamiento de la Hipertensión Arterial**

#### **Perioperatoria**

- ✚ No se asocian con taquicardia refleja.
- ✚ Estabilidad hemodinámica perioperatoria.
- ✚ Mejoran el balance miocárdico de oxígeno.
- ✚ No afecta la respuesta a los simpaticomiméticos.
- ✚ Puede utilizarse en asmáticos, pacientes con insuficiencia vascular, diabéticos y EPOC.
- ✚ No produce depresión directa de la contractilidad miocárdica.
- ✚ Potencia los efectos de los anestésicos.
- ✚ Provee analgesia y sedación.

la administración aguda, ni taquicardia refleja ante la disminución de la tensión arterial, como ocurre con los agentes vasodilatadores (nifedipina, nitroprusiato, nitroglicerina, etc.)

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos pueden utilizarse en pacientes en los cuales los  $\beta$ -bloqueantes pueden no resultar beneficiosos (asmáticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia arterial, diabetes).

La acción prolongada de estos

fármacos hace que deban utilizarse con cuidado en situaciones en las que se prevee necesidad de mantener el tono simpático (pérdidas sanguíneas masivas, descompresión de masa ocupante intracerebral). Sin embargo, es importante tener presente que a diferencia de los agentes  $\beta$ -bloqueantes que actúan por antagonismo con el receptor, los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos tienen una acción predominantemente central, por lo que los receptores  $\beta$  y  $\alpha_1$ -adrenérgicos conservan la respuesta a los agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, metaaraminol, dopamina, etc.)

**Las dosis medias recomendadas son menores que las utilizadas en pacientes no anestesiados;** esta característica depende del sinergismo de potenciación observado con los agentes anestésicos.

La duración prolongada del efecto antihipertensivo protege al paciente durante la

emergencia de la anestesia (por ej. durante la estimulación producida por la extubación) y permite la descarga del paciente a la sala de internación sin necesidad de cuidados especiales, hecho que no es factible si el paciente se halla recibiendo infusiones de antihipertensivos como el nitroprusiato. Debido a diferencias en la duración de acción, generalmente no readministramos la CLON, pero pueden ser necesarias nuevas dosis de DEX en caso que el procedimiento supere las dos horas.

*Criterios para la administración de agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos en la HTA (De acuerdo a Gomez y Gianchino 2002):*

- Antecedentes de hipertensión arterial (HTA) con abandono de la medicación específica.
- Registros compatibles con HTA (Tensión arterial > 140/90mmHg) ante situaciones de stress (en sala de internación, esporádicos, durante el chequeo cardiológico prequirúrgico, durante el perioperatorio).
- Respuesta hipertensiva exagerada ante estímulos intraoperatorios a pesar de evaluarse la analgesia y plano anestésico como adecuado (generalmente incremento de la tensión arterial [TA] con frecuencia cardíaca baja).
- Ausencia de fallas en la técnica anestésica (dolor, hipercapnia, falta de hipnosis, acidosis).

*Contraindicaciones:*

- Pacientes que dependen de un elevado tono simpático para mantener la función de bomba cardíaca.
- Pacientes ambulatorios (Criterio válido para la DEX).

## **Dosificación:**

*Clonidina 0,5-1,  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  
pudiendo repetirse la dosis hasta  $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .*

*Dexmedetomidina 0,3-0,6  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  
pudiendo repetirse la dosis hasta  $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .*

*Ambos fármacos se administran en infusión  
en no menos de 10 -15min.*

Debido a la menor duración del efecto de la dexmedetomidina (2-3 hs) puede ser necesario administrar una nueva dosis, si se prolonga el procedimiento

## **Conclusiones:**

- ✚ La Clonidina y la Dexmedetomidina son fármacos efectivos para el tratamiento de la hipertensión arterial perioperatoria.
- ✚ Pueden administrarse en cualquier momento del perioperatorio.
- ✚ El efecto antihipertensivo se asocia a potenciación de los anestésicos, debiéndose reducir la dosis de éstos.
- ✚ Sus efectos prolongados hacen que no sea necesaria su administración en infusión continua.
- ✚ Sus efectos antihipertensivos se extienden al período postoperatorio.
- ✚ Para la Dexmedetomidina, las dosis antihipertensivas necesarias son mucho menores a las recomendadas para el manejo de pacientes en la UTI.

## **Embarazo e Hipertensión:**

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos constituyen herramientas útiles en el tratamiento de la paciente embarazada con hipertensión crónica o inducida por el embarazo. Generalmente se comienza con  $\alpha$ -metil-DOPA (Aldomet®) por vía oral y ante la falta de respuesta o de intolerancia, se continua con clonidina por la misma vía. En la crisis hipertensiva (tensión arterial 170/110mmHg) la clonidina en infusión IV continua constituye uno de los tratamientos de elección.

### **Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos en el tratamiento de la embarazada Hipertensa:**

**$\alpha$ -metil-DOPA (Aldomet®),** comprimidos por 500mg.

1000-2000mg en 24 horas, repartidos en 4 tomas diarias.

#### **Clonidina**

0,15-0,6mg en 24 horas, repartidos en 2-4 tomas diarias.

Crisis hipertensiva: 0,6mg (ampollas por 0,15mg) en 500ml, comenzando con 30ml/hora (10 gotas por minuto), regulando luego la velocidad de infusión de acuerdo a la respuesta.

### **Isquemia Miocárdica.**

El stress y el incremento de las catecolaminas constituyen los principales factores fisiopatológicos que favorecen la isquemia miocárdica. En contraste con los  $\beta$ -bloqueantes que ejercen sus efectos antiisquémicos directamente sobre los receptores adrenérgicos miocárdicos, los agonistas imidazólicos y los  $\alpha_2$ -adrenérgicos reducen los niveles periféricos de catecolaminas principalmente por acción sobre el SNC, sin ejercer efectos negativos sobre la contractilidad cardíaca.

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos mejoran la variabilidad hemodinámica durante la anestesia, podrían ejercer efectos antiisquémicos y pueden ser efectivos como tratamiento de la isquemia miocárdica perioperatoria.

El primer estudio sobre el efecto de la administración perioperatoria de mivazerol mostró reducción efectiva y segura de la inestabilidad hemodinámica e isquemia miocárdica en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular (McSPI-Europa Research Group 1997). Posteriormente se realizó un estudio multicéntrico con 2854 pacientes de alto riesgo para eventos cardiovasculares. Solamente se obtuvieron mejores resultados en aquellos pacientes sometidos a cirugía vascular (Oliver y col. 1999).

La administración de CLON en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica disminuyó los episodios de taquicardia y de hipertensión, pero produjo más bradicardia e hipotensión. La CLON se asoció con menor utilización de anestésicos y menor tiempo de intubación y asistencia respiratoria postoperatoria (Miles y col. 1999).

**Usos de los Agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos en Anestesiología  
Dosis y vías de administración**

<b>CLONIDINA</b>		
<b>Vías de administración</b>	<b>Dosis</b>	<b>Observaciones</b>
Oral	5 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> (0,1-0,3mg) 60 a 120 min. previos a la inducción	Los efectos máximos se observan a los 60-90 min. en paciente jóvenes y entre 90-120 min. en ancianos.
Endovenosa	0,5-3 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> en infusión durante 10 a 20 min.	La administración EV brusca produce hipertensión arterial por estimulación directa de receptores $\alpha_2$ vasculares.
Epidural	0,6-2 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> (75-150 $\mu$ g). 0,5-3 $\mu$ g.h <sup>-1</sup> en infusión asociado a fentanilo y anestésicos locales.	Existe una importante absorción vascular.
Subaracnoidea	75-150 $\mu$ g	Produce analgesia y prolonga la acción de los anestésicos locales.
Bloqueos periféricos	0,5 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> (dosis mínima con efecto clínico) 75 a 300 $\mu$ g.	
<b>DEXMEDETOMIDINA</b>		
Intramuscular	1-2,5 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> 60 min. previos a la inducción.	
Endovenosa	0,2-2 $\mu$ g.kg <sup>-1</sup> en infusión durante 10 a 20 min.	La administración EV brusca produce hipertensión arterial por estimulación directa de receptores $\alpha_2$ vasculares.

## CONCLUSIONES

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos poseen efectos beneficiosos en el tratamiento de la hipertensión arterial perioperatoria, como adyuvantes en la anestesia general y regional y en la prevención y tratamiento del dolor. La CLON y la DEX aparecen como alternativas útiles para el tratamiento de la HTA perioperatoria. Su sinergismo con los agentes anestésicos, capacidad analgésica y duración de acción permiten extender sus beneficios al postoperatorio inmediato. Estos agentes son especialmente útiles en los pacientes añosos, hipertensos, sometidos a cirugía cardiovascular, ocular y en la embarazada hipertensa.

Si bien la sedación y analgesia provista por la DEX es superior a la de la CLON, la utilización de la primera no ofrece ventajas significativas para el tratamiento de la hipertensión arterial y para mejorar la estabilidad hemodinámica intraoperatoria. El rol de la DEX en la

prevención y el tratamiento del dolor y como adyuvante de la anestesia regional no ha sido suficientemente estudiado.

## Bibliografía

- ◆ Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimonaka H, Iida H (2000) Antinociception by Epidural and Systemic  $[\alpha]_2$ -Adrenoceptor Agonists and Their Binding Affinity in Rat Spinal Cord and Brain. *Anesth Analg* 90:400-
- ◆ Bousquet P (2000) Identification and characterization of  $I_1$  imidazoline receptors: Their role in blood pressure regulation. *Am J Hypertension* 13:84S-88S.
- ◆ Curatolo M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Weiss S, Signer C, Scaramozzino P, Zbinden A (2000) A Direct Search Procedure to Optimize Combinations of Epidural Bupivacaine, Fentanyl, and Clonidine for Postoperative Analgesia. *Anesthesiology* 92:325-
- ◆ Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. (1993): The pharmacokinetics and Hemodynamic Effects of Intravenous and Intramuscular Dexmedetomidine Hydrochloride in Adult Human Volunteers. *Anesthesiology* 78: 813-820.
- ◆ Gabriel JS, Gordin V (2001) Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. *Curr Op Anesth* 14: 751-753.
- ◆ Gomez L.A. y Gianchino L.M. (1993): Premedicación con clonidina fentanilo: Respuesta hemodinámica durante la laringoscopia e intubación traqueal. 24º Congreso Argentino de Anestesiología, Rosario, 3 al 6 de Noviembre de 1993. Abstr. pp. 215.
- ◆ Gomez L.A y Gianchino L.M. (1994): Agonistas alfa2-adrenérgicos. Mecanismos de acción. Usos y perspectivas en anestesiología. *Rev. Arg. Anest.* Vol 52 Nº 3: 185-195.
- ◆ Gomez, LA. Aplicaciones en Anestesiología de los Agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos. En *Farmacología Clínica para Anestesiólogos*, M.A. Paladino editor, 1997 F.A.A.A, pág. 109-116.
- ◆ Gomez LA, Gianchino LM: Clonidina y Dexmedetomidina: Perspectivas como Antihipertensivos durante el período Perioperatorio. Congreso Argentino de Anestesiología, 2002.
- ◆ Lavand´homme PM, Weyla M, De Kock M, Eisenach JC (2002) Perineurally  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptor activation inhibits spinal cord neuroplasticity and tactile allodynia after nerve injury. *Anesthesiology* 97:972-980.



- ◆ McSPI-Europa Research Group (1997) Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. *Anesthesiology* 86:346-363.
- ◆ Miles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, et al.(1999) Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischemia and recovery. *Anaesthesiol Intensive Care* 27:137-147.
- ◆ Oliver MF, Goldman L, Julian DG; Holme I (1999) Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: The European mivazerol trial (EMIT). *Anesthesiology* 91:951-961.
- ◆ Sheinin H, Jaakola M-L, Sjovalt S, Ali-Melkkkita T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto (1993): Intramuscular dexmedetomidine as a premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 78:1065-1075.
- ◆ Smith H, Elliot (2001)  $\alpha_2$  receptors and agonists in pain management. *Curr Op Anaesthesol* 14: 513-518.
- ◆ Sholz J, Tonner PH (2000)  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Op Anesth* 13:347-442.
- ◆ Van Zwieten PA (1997) Central imidazoline ( $I_1$ ) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertension* 15:117-125.