



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Efecto *in vitro* de la Dexmedetomidina en la Agregación Plaquetaria

Emine Arzu Kose^{a,*}, Oral Nevruz^b, Mehtap Honca^c, Vedat Yildirim^d

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina, Kirikkale University, Kirikkale, Turquía

^b Departamento de Hematología, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turquía

^c Departamento de Anestesiología y Reanimación, Kecioren Teaching and Medical Research Hospital, Ankara, Turquía

^d Departamento de Anestesiología y Reanimación, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turquía

Recibido el 27 de agosto de 2012; aceptado el 11 de septiembre de 2012

DESCRIPTORES

ANALGÉSICOS,
Dexmedetomidina;
Agregación Plaquetaria;
In Vitro

Resumen

Justificativa y objetivos: La Dexmedetomidina es un $\alpha 2$ -agonista selectivo. Hay 250-300 receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos en la superficie de cada una de las plaquetas humanas y la efedrina induce a la agregación de las plaquetas por el vínculo con esos receptores. Este estudio tuvo el objetivo de estudiar la función plaquetaria después de la incubación con concentraciones terapéuticas de dexmedetomidina.

Métodos: El estudio fue llevado a cabo con 18 hombres sanos, no fumadores, con edades entre los 25 y los 35 años. Como el intervalo recomendado de concentración terapéutica de dexmedetomidina obtenido por infusión intravenosa es de 0,4-1,2 ng/mL, las soluciones de dexmedetomidina fueron preparadas en tres concentraciones diferentes. Los valores calculados de la solución de dexmedetomidina y del diluyente sin dexmedetomidina (control), fueron adicionados a una muestra de sangre. Así se obtuvieron 0; 0,4; 0,8 y 1,2 ng.mL⁻¹ de concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina. Cada concentración de dexmedetomidina fue incubada con sangre total a 37°C durante 15 minutos. A continuación se centrifugaron las muestras de sangre para preparar el plasma rico en plaquetas y el plasma pobre en plaquetas. El plasma rico en plaquetas se diluyó con el plasma pobre en plaquetas para generar el test de plasma rico en plaquetas con un conteo final de plaquetas de $250 \pm 50 \times 10^9.L^{-1}$.

Resultados: Las amplitudes y los declives de la agregación plaquetaria fueron estadísticamente similares entre todos los grupos en los test de agregación hechos con ADP, colágeno o adrenalina.

Conclusión: Las concentraciones terapéuticas de dexmedetomidina no tuvieron efecto *in vitro* en las funciones plaquetarias de individuos sanos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia. Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Kirikkale University, 71100, Kirikkale, Turkey.

E-mail: arzuhct@hotmail.com (E.A. Kose)

2255-4963/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2012.09.007>

Introducción

La Dexmedetomidina es un α_2 -agonista selectivo, cuya indicación en la etiqueta es para ser usado en sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La Dexmedetomidina puede proporcionar sedación cooperativa asociada con la depresión respiratoria mínima y analgesia.^{1,2} Esas propiedades convierten el fármaco en un instrumento útil en muchas situaciones clínicas, que incluyen la sedación de pacientes ingresados en UCI, en los cuales la capacidad de hacer un examen neurológico frecuente tiene una importancia clínica. Además de eso, a causa de esas mismas propiedades, el uso de ese agente puede ser ventajoso en procedimientos relacionados con el sistema nervioso central, tales como craneotomía con el paciente despierto, endarterectomía de carótida con anestesia regional, angioplastia coronaria e implante de *stent*.^{1,3} También puede ser preferido como un adyuvante en anestesia general a causa de la posibilidad de desentubación rápida y de recuperación más rápida de las funciones cognitivas. Así, se pueden revelar los déficits neurológicos postoperatorios adicionales en el período postoperatorio temprano.⁴ Los pacientes ingresados en la UCI, generalmente reciben medicaciones concomitantes, como vasoconstrictores, vasodilatadores, digoxina, diuréticos, beta-bloqueantes, aspirina y heparina de bajo peso molecular, que tal vez tienen efectos en la función plaquetaria. Por otro lado, sabemos que existen 250-300 receptores α_2 -adrenérgicos en la superficie de cada una de las plaquetas humanas y que la efedrina activa las plaquetas e induce a la agregación por vínculo con esos receptores.⁵ La Efedrina, cuya función es principalmente la de sensibilizar a las plaquetas con otros agentes de activación, se le considera un débil agonista de las plaquetas.⁶⁻⁹ A causa de la posibilidad del aumento del riesgo de hemorragia por las interacciones medicamentosas, es importante aclarar los efectos de la dexmedetomidina en la función plaquetaria, porque otros medicamentos podrían tener efectos aditivos en la función de las plaquetas. El objetivo de este estudio fue estudiar la función plaquetaria después de la incubación con concentraciones terapéuticas de dexmedetomidina en voluntarios sanos.

Materiales y métodos

Después de la obtención de la aprobación del Comité de Ética local y del consentimiento informado firmado, el estudio fue llevado a cabo con 18 hombres sanos, no fumadores, con edades entre los 25 y los 35 años (promedio \pm DE = 28,32 \pm 4,35 años). Los criterios de exclusión fueron los individuos con un conteo anormal de plaquetas, historial de trombosis o sangramiento anormal, neoplasia o enfermedad inflamatoria activa. Todos los estudios fueron hechos por la mañana, con los voluntarios en ayunas durante la noche, y constatamos que no tomaron ninguna droga en las dos semanas anteriores al test. Las muestras de sangre venosa fueron recolectadas de la vena de la fosa antecubital, sin la aplicación de torniquete y con una aguja de calibre 20G. Las muestras fueron anticoaguladas con solución de 0,130 M de citrato de sodio al 3,8% (proporción de sangre para anticoagulante de 9:1). No hubo hemólisis en las muestras, que se mantuvieron en temperatura ambiente y que fueron testadas en los 60 mi-

nutos posteriores a la recolección. El conteo de plaquetas se hizo por medio de un dispositivo automatizado (Abbott Cell-Dyne 4000, Abbott Park, Chicago, IL, USA).

Como la variación recomendada de la concentración terapéutica de dexmedetomidina obtenida por infusión intravenosa es de 0,4-1,2 ng.mL⁻¹ (Precedex® SPC; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), preparamos las soluciones de dexmedetomidina en tres concentraciones diferentes totalizando 0,4 ng.mL⁻¹; 0,8 ng.mL⁻¹ y 1,2 ng.mL⁻¹ de dexmedetomidina, con cloruro de sodio al 0,9% como diluyente. Un diluyente sin contener dexmedetomidina fue usado como control. Después de determinar los valores del conteo de hematocritos, dividimos las muestras de sangre en cuatro partes iguales. De acuerdo con la cantidad de plasma (derivado de hematocrito), adicionamos el valor calculado de la solución de dexmedetomidina y del diluyente control a la muestra de sangre (1 μ L de solución para 1 mL de plasma) y obtuvimos 0; 0,4; 0,8 y 1,2 ng.mL⁻¹ de concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina. Cada concentración de dexmedetomidina fue incubada con sangre total a 37°C. Después de la incubación por 15 minutos, las muestras de sangre se centrifugaron (100 g, 10 minutos) para aislar el plasma rico en plaquetas (PRP) del sobrenadante. Centrifugamos nuevamente el resto de sangre (2.400 g, 20 minutos) para preparar el plasma pobre en plaquetas (PPP). El PRP se diluyó con el PPP para producir el test de PRP con un conteo final de plaquetas de 250 \pm 50 \times 10⁹.L⁻¹. La agregación fue hecha con el uso del método turbidimétrico (Chrono-log Corporation, modelo 560-Ca, Havertown, PA, USA), de acuerdo con el protocolo de la Chrono-log Corporation. De forma aleatoria, cambiamos las secuencias en las cuales diferentes diluciones se estudiaron en la agregación, y que les eran desconocidas a las personas que hicieron los estudios. Evaluamos la respuesta de la agregación plaquetaria con adenosina-difosfato (ADP) (5 y 10 μ M, concentraciones finales), colágeno (3 μ g.mL⁻¹, concentración final) y adrenalina (10 μ M, concentración final). Obtuvimos agentes de agregación plaquetaria de la Chrono-log Corporation. El dispositivo calculó las curvas de dosis-respuesta automáticamente y las evaluó con el uso de la amplitud y el declive.

Análisis estadístico

Analizamos los datos con el uso del software estadístico SPSS 11.5 (SPSS Inc. Software, Chicago, IL, USA). Como los datos no presentaron una distribución normal y las variaciones no fueron homogéneas entre los grupos, usamos el análisis de variancia para las medidas repetidas de Friedman para comparar la respuesta de la agregación plaquetaria con el ADP, con el colágeno o con la adrenalina entre la solución control y cada solución de dexmedetomidina. Todos los datos se presentaron como mediana y variación. Consideramos un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las amplitudes y los declives de la agregación plaquetaria fueron estadísticamente similares entre todos los grupos, de acuerdo con el test de agregación hecho con ADP, colágeno y adrenalina (tabla 1).

Tabla 1 Resultados de la Agregación Plaquetaria y Comparación Estadística de los Cuatro Grupos

	Parámetro	Control Promedio ± DE	Dex-0,4 ng.mL-1 Promedio ± DE	Dex-0,8 ng.mL-1 Promedio ± DE	Dex-1,2 ng.mL-1 Promedio ± DE	valor p
Colágeno 3 µg.mL-1	Amp (%)	59 ± 18	64 ± 19	66 ± 21	65 ± 23	0,070
	Declive	99,44 ± 34,14	96,72 ± 37,40	101,88 ± 43,26	97,66 ± 34,91	0,906
ADP 5 µM	Amp (%)	61 ± 10	63 ± 12	62 ± 10	61 ± 10	0,776
	Declive	74,83 ± 26,76	85,33 ± 24,44	86,22 ± 18,67	83,50 ± 20,24	0,064
ADP 10 µM	Amp (%)	62 ± 16	63 ± 11	63 ± 18	62 ± 14	0,633
	Declive	87,55 ± 20,26	85,72 ± 18,95	96,27 ± 44,94	82,55 ± 26,82	0,795
Adrenalina 10 µM	Amp (%)	60 ± 09	63 ± 12	63 ± 12	60 ± 12	0,737
	Declive	86,55 ± 36,59	89,16 ± 39,77	96,27 ± 44,94	98,22 ± 38,83	0,280

ADP, adenosina-difosfato; Amp, amplitud; Dex, dexmedetomidina.

Se usó el análisis de variancia para medidas repetidas de Friedman. Los datos fueron expresados como promedio ± DE. $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Discusión

La Dexmedetomidina, el enantiómero dextrógiro de medetomidina, es un agonista potente y altamente selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos.¹⁻³ Ese fármaco es entre 8 a 10 veces más potente que la clonidina para los receptores α_2 -adrenérgicos. A causa de esa potencia, a la dexmedetomidina se le considera un agonista completo de los receptores α_2 -adrenérgicos, lo que puede permitir su aplicación en dosis relativamente altas para la sedación y la analgesia sin los efectos vasculares no deseados de la activación de los receptores α_1 -adrenérgicos.¹⁻³ Además de su administración en la UCI como agente sedativo-analgésico, hay algunos estudios que calcularon dosis bajas de dexmedetomidina como adyuvante de la anestesia en las cirugías cardíacas y no cardíacas.^{10,11} Por otro lado, las plaquetas humanas poseen 250-300 receptores α_2 -adrenérgicos en sus superficies. La Efedrina activa las plaquetas e induce a su agregación por vinculación de esos receptores.⁵ Los receptores alfa-adrenérgicos de plaquetas humanas son exclusivamente del subtipo α_2A .¹¹ *In vitro*, la estimulación plaquetaria de los receptores β_2 -adrenérgicos atenúa la agregación por medio del aumento de la concentración de AMPc intracelular y la respuesta de agregación a la epinefrina puede ser mejorada por el bloqueo no selectivo a causa del estímulo sin oposición de los receptores α_2 -adrenérgicos.^{13,14} Se especula que el aumento de las catecolaminas puede desencadenar un estado de hipercoagulabilidad y aumentar las chances de una trombosis en los pacientes con enfermedad aterosclerótica e hipertensión.¹⁵⁻¹⁸ Martins y col. evaluaron los efectos de la dexmedetomidina en la coagulación de la sangre con el uso de la tromboelastografía y llegaron a la conclusión de que la dexmedetomidina aumentó significativamente el tiempo de reacción y disminuyó el índice de coagulación en los trazados finales con relación a los valores basales. Los autores relataron que, a pesar de que el efecto hipocoagulante de la dexmedetomidina haya sido leve, la coagulación permaneció dentro de la variación normal.¹⁹ Aunque sea sensato pensar que el efecto de la dexmedetomidina puede reducirse en eventos trombóticos durante una cirugía, estimule el sistema nervioso simpático y conlleve al aumento de los niveles de catecolaminas, ella nunca debe ser usada como agente único en pacientes sometidos a la cirugía o ingresados en la UCI. Por tanto, es importante aclarar los efectos de la

dexmedetomidina en la función plaquetaria y el uso de otros medicamentos que pueden tener posibles efectos aditivos en la función plaquetaria. La idea de conducir este estudio fue porque no encontramos en la literatura publicada en inglés ninguna investigación relacionada con los efectos de la dexmedetomidina en la función plaquetaria.

Un estudio que investigó los efectos de la clonidina y su análogo para-aminoclonidina, mostró que ambos agentes potenciaron la agregación plaquetaria inducida por una concentración submáxima de ADP y la agregación inducida por adrenalina de forma dosis-dependiente. Stamp y col. concluyeron que esos dos agentes son agonistas parciales de los receptores α_2 -adrenérgicos de las plaquetas en la sangre y que esos receptores existen predominantemente en estado de baja afinidad en la célula intacta.²⁰ Igualmente, Petruszewicz y col. testaron 16 drogas derivadas del imidazol en cuanto a los efectos agregantes y antiagregantes en plaquetas de humanos y descubrieron una inhibición significativa de la agregación inducida por adrenalina de forma dosis-dependiente, con el uso de la clonidina en su estudio.²¹ Otro estudio demostró que la agregación inducida por ADP fue potenciada por la clonidina de forma superior o igual a la adrenalina.²² En el presente estudio, la dosificación terapéutica recomendada de dexmedetomidina fue usada *in vitro* y no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en la respuesta de la agregación plaquetaria al ADP (5 y 10, concentraciones finales), colágeno (3 µg.mL⁻¹, concentración final) y adrenalina (10 µM, concentración final). Aunque sea entre 8-10 veces más potente que la clonidina para receptores α_2 -adrenérgicos, la falta de potenciación de la agregación plaquetaria con el uso de la dexmedetomidina, puede ser explicada por las bajas dosis de ese fármaco. Además de eso, notamos que el aumento de la agregación plaquetaria obtenido con la clonidina en estudios anteriores también fue dosis-dependiente. Relatos recientes muestran que los agentes α -adrenérgicos imidazoles inhiben la agregación inducida por adrenalina en plaquetas caninas de forma más eficaz que los no imidazoles.²³ En un relato anterior, las regiones de conexión preferidos por imidazol no adrenérgico fueron mostrados en las plaquetas humanas.²⁴ Como tanto la clonidina como la dexmedetomidina poseen una estructura de imidazol, ella no puede ser la responsable de esa situación. Aunque los resultados de los test de agregación plaquetaria no hayan sido diferentes con la dosificación terapéutica

de la dexmedetomidina en comparación con el grupo de control en este estudio, esos resultados pueden presentar un aumento de la agregación de las plaquetas con el uso de dosis elevadas de un agente como la clonidina. Y ya que la dexmedetomidina puede causar efectos cardiovasculares no deseados con el uso de sobredosis en la administración clínica, preferimos estudiar solamente la dosificación recomendada de ese agente.

Como colofón, podemos decir que cuando usamos la dosificación recomendada en concentraciones similares, la dexmedetomidina no tuvo efecto *in vitro* en la función plaquetaria en los individuos sanos. Sin embargo, la función plaquetaria puede quedar afectada por varios mecanismos patológicos y fisiológicos adicionales en la administración clínica. Por tanto, la dexmedetomidina debe ser usada con cautela, especialmente si hay una administración concomitante de otros medicamentos que puedan alterar la función plaquetaria.

Conflictos de interes

Los autores declaran que no existen conflictos de interes.

Referencias

- Maze M, Tranquilli W - Alpha-2 adrenoceptor agonists. Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991;74:581-605.
- Afonso J, Reis F - Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:118-133.
- Bhana N, Goa KL, McClellan KJ - Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-268.
- Ozkose Z, Demir FS, Panpal K et al. - Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an α_2 -agonist, for surgery in prone position. *Thaku J Exp Med*. 2006;210:153-160.
- Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB - Mammalian platelet adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 1984;81:91-102.
- Ardlie NG, McGuinness JA, Garret JJ - Effect on human platelets of catecholamines at levels achieved in the circulation. *Atherosclerosis*. 1985;58:251-259.
- Kottke-Marchant K, Corcoran G - The laboratory diagnosis of platelet disorders: an algorithmic approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:133-146.
- Hjendahl P, Chronos NAF, Wilson DJ et al. - Epinephrine sensitizes human platelets *in vivo* and *in vitro* as studied by fibrinogen binding and selectin expression. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:77-84.
- Rand ML, Leung R, Packam MA - Platelet function assays. *Transfus Apher Sci*. 2003;28:307-317.
- Aho M, Lehtinen AM, Erkola O et al. - The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1991;74:997-1002.
- Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al. - Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997;86:331-345.
- Virtanen R, Savola J-M, Saano V et al. - Characterization of the selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988;150:9-14.
- Winther K, Klysner R, Geisler A et al. - Characterization of human platelet beta-adrenoreceptors. *Thromb Res*. 1985;40:757-767.
- Hjemdahl P, Larsson PT, Wallen NH - Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation*. 1991;84(suppl):V144-V161.
- Grant JA, Scrutton MC - Interaction of selective α -adrenoceptor agonists and antagonists with human and rabbit blood platelets. *Br J Pharmacol*. 1980;71:121-134.
- Kambayashi J-I, Shinoki N, Nakamura T et al. - Prevalence of impaired responsiveness to epinephrine in platelets among Japanese. *Thromb Res*. 1996;81:85-90.
- Von Kanel R, Dimsdale JE - Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis *in vivo*. *Eur J Hematol*. 2000;65:357-369.
- Petidis K, Douma S, Doumas M et al. - The interaction of vasoactive substances during exercise modulates platelet aggregation in hypertension and coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;27:8:11.
- Martins CR, Tardelli MA, Amaral JL - Effects of dexmedetomidine on blood coagulation evaluated by thromboelastography. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:705-719.
- Stump DC, Macfarlane DE - Clonidine and para-aminoclonidine, partial agonists for the α_2 -adrenergic receptor on intact human blood platelets. *J Lab Clin*. 1983;102:779-787.
- Petrusewicz J, Kaliszan R - Human blood platelet α adrenoceptor in view of the effects of various imidazol(in)e drugs on aggregation. *Gen Pharmacol*. 1991;22:819-823.
- Hsu CY, Knapp DR, Halushka PV - The effects of α adrenergic agents on human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979;208:366-370.
- Hikasa Y, Abe M, Satoh T et al. - Effects of imidazoline and non-imidazoline α -adrenergic agents on canine platelet aggregation. *Pharmacology*. 1999;58:171-182.
- Piletz JE, Sletten K - Nonadrenergic imidazoline-binding sites on human platelets. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267:1493-502.