

Reporte 6: Farmacodinamia y farmacocinética del fármaco dexmedetomidina

Introducción

La farmacología se encarga de describir la actividad y respuesta que presentan ciertas drogas en el cuerpo humano, el diseño adecuado de estos fármacos requiere una predicción y análisis exhaustivo de sus propiedades. Para poder estudiar de mejor manera los fármacos candidatos la farmacología se divide en dos ramas la farmacodinamia y la farmacocinética; esta última describe como el cuerpo absorbe, distribuye, transforma y excreta la molécula mientras que la farmacodinamia es el estudio del efecto molecular, bioquímico y fisiológico del fármaco sobre el sitio donde llevan a cabo la acción (Marino et al. 2022). En otras palabras podríamos decir que la farmacodinamia se encarga de estudiar la acción del fármaco en el organismo y la farmacocinética estudia el efecto que el organismo tiene sobre el fármaco. Conocer tanto la farmacodinamia como la farmacocinética y su relación entre sí es de suma importancia para el diseño de fármacos potentes que presenten efectividad a una concentración mínima y que presente mínimos efectos secundarios y no debe de mostrar ninguna reacción tóxica (Singh et al. 2022).

Para este ensayo se seleccionó el fármaco dexmedetomidina el cual es un agonista potente de los adrenoreceptores- α_2 y se utiliza por sus propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. Este fármaco se aplica principalmente en los pacientes postoperatorios que requieren ventilación artificial en la unidad de cuidados intensivos, debido a la complejidad del procedimiento de insertar el tubo para la ventilación los pacientes son sedados con dexmedetomidina para ayudar a mantenerlos relajados y cómodos mientras este se realiza. Este fármaco es importante debido a que la dexmedetomidina como sedante tiene un efecto mínimo en la respiración al igual que en la función cognitiva lo que le confiere la ventaja de que los pacientes siguen siendo fáciles de despertar.

Comercialmente este fármaco se encuentra con el nombre de precedex, el cual contiene una concentración de clorhidrato de dexmedetomidina equivalente a 100 μ g/mL de dexmedetomidina y antes de ser infusionado este se disuelve a 4 o 8 μ g/mL. Los efectos secundarios que presenta este fármaco son principalmente alteraciones a la hemodinámica, lo que incluye hipertensión, bradicardia e hipotensión debido a la activación pre y post-sináptica de los adrenoreceptores- α_2 lo que causa vasoconstricción, vasodilatación y reflejos de bradicardia. De igual manera se ha demostrado que este fármaco atenúa las respuestas al estrés creando un perfil hemodinámico más estable durante eventos estresantes como lo es una cirugía o inducción anestésica (Karol & Maze, 2000).

Farmacocinética

- **Absorción:**

Actualmente la dexmedetomidina solo está aprobada para uso intravenoso sin embargo se han realizado estudios con otras vías de administración y se observó que con la administración extravascular se pueden evitar los altos niveles plasmáticos que normalmente se observan después de la administración IV. De igual manera se observó que la dexmedetomidina se absorbe adecuadamente a través de la mucosa intranasal y bucal (Weerink et al. 2017).

- **Distribución:**

La dexmedetomidina es un fármaco altamente ligado a proteínas. En el plasma el 94% de este fármaco se une a la albúmina y a la glicoproteína $\alpha 1$ (Karol & Maze, 2000). Los estudios han demostrado que la dexmedetomidina tiene una amplia y rápida distribución por todo el cuerpo y que cruza fácilmente las barreras hematoencefálica y placentaria. Los estudios muestran que la vida media de distribución de este fármaco es de 6 minutos y que su volumen de distribución aparente se relaciona con el peso corporal con un volumen de distribución en voluntarios enfermos en estado estacionario de aproximadamente 1.31 - 2.46 L/kg (Weerink et al. 2017).

- **Metabolismo y eliminación**

La dexmedetomidina se elimina principalmente por biotransformación en el hígado. Menos del 1% es excretado sin cambios y los metabolitos se excretan de manera renal (94%) y fecal (5%). Alrededor del 34% del metabolismo de la dexmedetomidina es por medio de una N-glucuronidación directa y se cree que parte del resto es por medio de hidroxilación mediada por las enzimas del citocromo P450 (Karol & Maze, 2000).

La vida media de eliminación reportada para este fármaco es de 2.1-3.1 horas. De igual manera se ha visto que el aclaramiento de dexmedetomidina en pacientes voluntarios sanos es de aproximadamente 0.6 - 0.7 L/min y en pacientes en cuidados intensivos se han observado valores similares.

En pacientes con insuficiencia hepática se ha observado una disminución en el aclaramiento del fármaco y una mayor fracción de este no se une a las enzimas que llevan a cabo su metabolismo. En estos pacientes la vida media de eliminación puede llegar a prolongarse hasta 5.4 - 7.4 horas. En estos casos la dosis de dexmedetomidina debe de ser reducida lo que afecta la farmacocinética del fármaco y la respuesta farmacodinamia (Weerink et al. 2017).

Farmacodinamia

- **Efecto sedante:**

La sedación con dexmedetomidina es muy similar al sueño natural e imita el sueño de recuperación profunda que se observa después de la privación del sueño. Se cree que este efecto es mediado a través de la activación pre y post-sináptica de los receptores- $\alpha 2$ y se cree que influye en las vías endógenas que promueven el sueño, aunque los mecanismos exactos no se

entienden completamente hasta el momento. La concentración en plasma del fármaco debe de estar entre 0.2 y 0.3 ng/mL para que esté presente una sedación significativa y despertable (Weerink et al. 2017).

La FDA solamente ha aprobado el uso de dexmedetomidina por 24 horas, aunque otros estudios han demostrado que hay un perfil de seguridad aceptable cuando se usa este fármaco para sedación continua por alrededor de 30 días en pacientes de cuidados intensivos (Karol & Maze, 2000).

- **Efecto analgesico:**

Este efecto está mediado por la unión del receptor- α_2 a los receptores- α_2 centrales y de la médula espinal. La transmisión del dolor se suprime por la hiperpolarización de las interneuronas y la reducción de la liberación de transmisores pronociceptivos como la sustancia P y el glutamato. Se han realizado una amplia variedad de estudios donde se comparó su efecto contra otros analgésicos y en la mayoría de estos se observó que este fármaco no presenta la misma eficacia que otras drogas que también presentan este efecto, por lo tanto se llegó a la conclusión de que los efectos analgésicos de la dexmedetomidina aún no están claros y puede ser que este se deba más a una percepción alterada y reducción de la ansiedad (Weerink et al. 2017).

De igual manera se han realizado estudios para determinar si la farmacocinética y farmacodinamia se ven afectadas debido a la etnia o edad del paciente sin embargo hasta el momento no se ha encontrado evidencia relevante que indique que este fármaco tenga un efecto diferente en el paciente debido a alguna de estas características. Sin embargo lo que sí se ha encontrado es que el peso del paciente es un factor importante a considerar al momento de aplicar el medicamento ya que la dosis debe de ser regulado en base a esto sobre todo en pacientes que presentan sobrepeso (Weerink et al. 2017).

Conclusiones

La farmacodinamia y farmacocinética son parámetros importantes al momento de desarrollar fármacos que actúen de manera eficiente al ser administrados en dosis bajas sin causar un gran número de efectos secundarios.

La dexmedetomidina es un fármaco seguro utilizado principalmente para sedar a los pacientes de cuidados intensivos debido a que presenta la ventaja de que los pacientes pueden ser fácilmente despertables ya que el efecto de este fármaco sobre el cuerpo es similar al del sueño natural. Aunque este fármaco ya es usado con regularidad en hospitales es importante el continuar realizando estudios de farmacodinamia y farmacocinética ya que estos permiten realizar mejoras y modificaciones que ayuden a garantizar un mejor uso de este.

A partir de estos estudios se ha encontrado que en lo que respecta a la farmacocinética la dosis administrada actualmente a los pacientes es favorable y fácil de metabolizar por el organismo sin durar largos periodos de tiempo en este. Lo único a considerar en este aspecto es el peso del paciente y si este presenta

Faltó discutir la información presentada en función de lo que vimos en clase.

deficiencia hepática ya que en ciertos casos es indispensable el modificar la dosis para que este fármaco pueda continuar cumpliendo su función de manera eficaz. Por otro lado el estudiar la farmacodinamia ha permitido entender y describir tanto el efecto sedante y analgésico del fármaco y comparar su efecto con otros fármacos actuales del mercado. De igual manera estos estudios han permitido conocer que la dosis administrada no genera depresión respiratoria lo que es una ventaja para este tipo de fármacos.

Bibliografía:

- Karol, M. D., & Maze, M. (2000). Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 14(2), 261–269.
- Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. (2022). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
- Singh, S., Bukhsh Singh, D., Gautam, B., Singh, A., Yadav, N. (2022). Chapter 19 - Pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis of drug candidates. *Bioinformatics*, 305-316.
- Weerink, M. A. S., Struys, M. M. R. F., Hannivoort, L. N., Barends, C. R. M., Absalom, A. R., & Colin, P. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics*, 56(8), 893–913.