

PAPEL DE LA DEXMETOMIDINA EN LA SEDOANALGESIA DEL PACIENTE CRÍTICO

Dra Espernza Ortigosa Solórzano
Hospital Univeritario de Getafe

Introducción

La sedoanalgesia es un componente fundamental en el tratamiento de muchos pacientes críticos, especialmente en los que requieren ventilación mecánica (VM), siendo útil para mejorar su bienestar, reducir la ansiedad y facilitar determinados procedimientos^{1,2}.

Existen discrepancias entre estudios, en relación con el rango óptimo de sedación recomendado. La incidencia de sedación subóptima publicada oscila entre el 1 y el 75% de los pacientes estudiados, siendo la sobrededación más frecuente que la infrasedación, con una frecuencia estimada entre el 33 y el 57% de las evaluaciones realizadas.

El objetivo de la sedación es conseguir que el paciente esté tranquilo, que despierte fácilmente, sea cooperador, capaz de interactuar con el personal sanitario o familiares, y mantenga el ciclo normal vigilia-sueño. No obstante, algunos enfermos, por su situación clínica, pueden requerir niveles de sedación más profundos (p.ej., por hipertensión intracraneal o síndrome de distrés respiratorio agudo)^{3,4}

Una sedación excesiva aumenta la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI, incrementa el riesgo de complicaciones como la neumonía asociada o alteraciones neuromusculares, provoca una mayor realización de pruebas diagnósticas neurológicas y una mayor incidencia de alteraciones cognitivas e incluso mortalidad.

Una sedoanalgesia insuficiente puede conducir a agitación grave que precipite isquemia miocárdica, mala adaptación al ventilador, auto-extubación o auto-retirada de catéteres etc... lo que se traduce en un incremento en los costes, una mayor morbilidad e incluso mortalidad.

A la hora de seleccionar un fármaco es importante considerar las características específicas de cada agente, como su farmacocinética o los posibles efectos adversos. Debe tenerse en cuenta además que en el paciente crítico se producen una serie de alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia, derivadas del aumento del volumen

de distribución, disminución o aumento de las proteínas a las que se unen, posible alteración de receptores, fallo orgánico, etc., que modifican los efectos de los fármacos sedantes y analgésicos.

Actualmente, los sedantes más frecuentemente administrados en los son las benzodiazepinas y el propofol.

Las benzodiazepinas en bolo son excelentes sedantes, pero a la hora de administrarlas en infusión continua debemos de tener en cuenta la posible acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, lo que puede causar una inadvertida sobredosificación, el desarrollo de fenómenos de tolerancia en cuestión de horas o días, y cuadros de abstinencia tras el uso prolongado⁶.

El propofol es el sedante preferido cuando se desea un rápido despertar o en pacientes neurológicos porque puede permitir realizar evaluaciones neurológicas intermitentes, pero también puede presentar de efectos indeseables como la hipertrigliceridemia o el síndrome de infusión del propofol.

Diversos autores han demostrado la eficacia de fármacos α_2 -agonistas, como la clonidina y la dexmedetomidina poseen efectos sedantes y analgésicos en el paciente crítico, obteniendo niveles de sedoanalgesia que permiten reducir dosis de otros sedantes y analgésicos e incluso acortar tiempos de ventilación mecánica⁷

Dexmedetomidina: Características farmacológicas

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos, tanto a nivel periférico como central (cerebro y médula espinal). Produce un efecto sedante y ansiolítico mediante la estimulación presináptica de los receptores α_2 -adrenérgicos a nivel del locus coeruleus y también tiene un efecto analgésico. Además, su acción a otros niveles, como los receptores de imidazolina, se ha relacionado con los efectos neuroprotectores observados a nivel experimental.

Es un agente altamente lipofílico y se distribuye rápidamente por los tejidos siendo la vida media de distribución de unos 6min y la vida media de eliminación de unas 2-3h. Se une altamente a proteínas, siendo la fracción libre del 6%, y su volumen de distribución es relativamente grande (1,33-2,1l/kg). Se metaboliza a nivel hepático por biotransformación en el sistema enzimático P450 y los metabolitos inactivos se eliminan principalmente por el riñón y un 5-13% por las heces.

Se administra de forma intravenosa y el inicio de acción se produce en unos 15-30min mientras que las concentraciones pico se alcanzan aproximadamente una hora después del inicio de la infusión i.v. continua.

inicialmente se administraba una dosis de carga i.v. de hasta $1\mu\text{g}/\text{kg}$ en unos 10min. Durante la administración de la dosis de carga de puede aparecer hipotensión pero también, como respuesta al inicial efecto vasoconstrictor periférico del fármaco a dosis altas, puede resultar hipertensión transitoria, que normalmente se resuelve sin intervención así como episodios de bradicardia y paro sinusal tras la administración en bolo o infusión rápida.

Cuando se usa en pacientes críticos para limitar estos posibles efectos adversos no se aconseja el uso de dosis de carga. En pacientes intubados se recomienda empezar con una infusión de aproximadamente $0,7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i.v. para luego ir ajustando en función del nivel de sedoanalgesia deseado y la respuesta del paciente. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora. El rango de dosis recomendado oscila entre $0,2-1,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i.v.

La calidad de la sedación inducida por la dexmetomidina difiere de la producida por otros sedantes, como las benzodiazepinas o el propofol, Produce un nivel de sedación en el que el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar en los cuidados de enfermería o realización de algunos procedimientos pero, al cesar el estímulo, el enfermo vuelve a dormirse y retorna al nivel de sedación previo. La sedación inducida por DEX se asocia a un patrón respiratorio y cambios EEG en consonancia con el sueño natural.

La hipotensión y la bradicardia son los efectos adversos más frecuentes, aunque generalmente se resuelven sin intervención. Cuando esta es necesaria, se aconseja disminuir o detener la infusión de DEX, elevar las extremidades inferiores, aumentar el aporte de volumen y, si es preciso, utilizar vasopresores. El uso de agentes anticolinérgicos también debe ser considerado en pacientes con bradicardia extrema.

La administración i.v. es generalmente bien tolerada cuando se utiliza para sedación de pacientes con ventilación mecánica y también durante la realización de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos en pacientes no intubados⁸

Aunque la DEX puede inhibir el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito gastrointestinal, de momento no se han descrito complicaciones asociadas en pacientes críticos. Los efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral son

dispares entre diferentes estudios. En ensayos animales se ha observado una disminución del flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, un estudio en voluntarios sanos mostró una reducción dependiente de la dosis tanto del flujo sanguíneo cerebral como del consumo metabólico cerebral manteniendo el acoplamiento entre ambos.

La DEX no tiene efecto sobre la función adrenal ni causa depresión respiratoria.

Indicaciones en el paciente crítico

- Sedación de corta duración inferior a 72h.
- Neurocirugía con el paciente despierto
- Pacientes posquirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica de pocas horas: incluiríamos enfermos postoperados de cirugía cardiaca no complicada o cirugías de larga duración
- Pacientes posquirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica más de 12h: como cirugía maxilofacial compleja, trasplante pulmonar u otras cirugías complicadas por hemorragias importantes, problemas respiratorios etc...
- Pacientes con necesidad de ventilación mecánica de corta duración por patología médica o traumatológica
- Pacientes con necesidad de sedación prevista de más de 3 días pero que, por su patología, no requieren un nivel de sedoanalgesia profunda
- Sedación secuencial
- Pacientes que desarrollan tolerancia a los sedantes o fracaso terapéutico de la sedación
- Control de agitación y cuadros de abstinencia asociados a tóxicos (opiáceos, alcohol, cocaína)
- Delirio: Aunque la patogénesis del delirio no se conoce bien, parece ser que el receptor GABA juega un papel en la liberación de mediadores implicados. El mecanismo de acción de la dexmetomidina es independiente del receptor GABA y podría ser un fármaco útil en el manejo de estos pacientes.
- Ventilación no invasiva: por sus efectos sedantes, respiratorios y hemodinámicos, puede ser un fármaco ideal en este tipo de pacientes.

Contraindicaciones y precauciones en el uso de dexmedetomidina

Está contraindicada en:

- Pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia <50latidos/min,
- Enfermedad cerebrovascular grave
- Hipersensibilidad al fármaco.

No debe administrarse, como único sedante, en aquellos pacientes en los que se pretende alcanzar niveles de sedación profunda, ni tampoco para proporcionar sedación durante el uso de bloqueantes neuromusculares. Durante su administración se debe valorar periódicamente el nivel de analgesia y sedación para evaluar si es necesaria la administración simultánea de otros fármacos sedantes y analgésicos para conseguir el grado de sedoanalgesia deseado.

Aunque no es una contraindicación absoluta, no es recomendable su uso en pacientes con otros trastornos neurológicos graves, sobre todo en la fase aguda, por la posible reducción del flujo sanguíneo cerebral.

Tampoco como tratamiento de la hipertensión intracraneal ni en pacientes con disfunción autonómica (p.ej., debido a lesión medular), ya que los efectos hemodinámicos pueden ser más pronunciados.

BIBLIOGRAFIA

1. D.L. Jackson, C.W. Proudfoot, K.F. Cann, T.S. Walsh. The incidence of suboptimal sedation in the ICU: A systematic review. *Crit Care*, 13 (2009), pp. R204
2. M.A. Romera MA, Chamorro C, Lipperheide I. Fernández S. Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico. **Med Intensiva.2014;38(1):41-48.**
3. Borrallo, JM, Béjar A, Sedación de corta duración. *Med Intensiva*, 32 (2008), pp. 12-18.
4. C. Chamorro, M.A. Romera. Estrategias de control de la sedación difícil. *Med Intensiva*, 32 (2008), pp. 31-37.
5. A. Arroliga, F. Frutos-Vivar, J. Hall, A. Esteban, C. Apezteguía, L. Soto, International Mechanical Ventilation Study Group, *et al.* Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 128 (2005): 496-506.
6. J.W. Devlin, S. Mallow-Corbett, R.R. Riker. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit.. *Crit Care Med*, 38 (2010), pp. S231-S243.
7. S.M. Hoy, G.M. Keating. Dexmedetomidine. A review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*, 71 (2011), pp. 1481-1501
8. Candiotti KA, Bergese, SD , Bokesch,PM, Feldman, MA, Wisemandle W, Bekker, AY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: A prospective, randomized double-blind, multicenter trial.. *Anesth Analg*, 110 (2010), pp. 47-56
- 9.