

DEXMEDETOMIDINA

Fermina Beramendi Garcíandía Urgencias Extrahospitalaria

NOMBRES COMERCIALES: Dexor ® 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión.

PRESENTACIÓN: Cada 1 ml de concentrado contiene hidrocloreto de dexmedetomidina equivalente a 100 microgramos de dexmedetomidina.

- Vial de 2 ml /200 microgramos
- Vial de 4 ml / 400 microgramos
- Vial de 10 ml /1000 microgramos

DOSIS:

- No se recomienda dosis de carga. Se recomienda inducir la sedación con otro fármaco sedante.
- En pacientes que ya se encuentran intubados y/ o sedados se pueden iniciar perfusión de dexmedetomidina con una velocidad inicial de 0,7 microgramos/kg/h.
- Ajustar gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación.
- No se debe exceder la dosis máxima de 1,4 microgramos/kg/h.
- Los pacientes que no alcancen un nivel de sedación con la dosis máxima deben cambiar a un sedante alternativo.

INDICACIONES: : Sedación de pacientes adultos que requieran un nivel de sedación correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS).

MECANISMO DE ACCIÓN:

La dexmedetomidina es un *agonista α 2-adrenérgico superselectivo* con actividad tanto a nivel periférico como a nivel central que produce **sedación, hipnosis, analgesia y efecto simpaticolítico**.

- ✓ Produce un efecto sedante y ansiolítico por la inhibición del locus ceruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral.

La calidad de la sedación inducida por el Dexor ® difiere de la sedación producida por otros sedantes (como las benzodiazepinas o el propofol) ya que generalmente actúan a nivel de los receptores GABA. La sedación con dexmedetomidina se asocia a un patrón respiratorio y cambios en el EEG en consonancia con el sueño natural.

La perfusión de dexmedetomidina consigue un nivel de sedación equivalente a un *grado 3 de la Richmond* (sedación moderada, abre los ojos, no dirige la mirada) o un *grado 3 de la escala Ramsay de sedación* (paciente que responde al estímulo táctil o verbal leve, obedece a órdenes sencillas). Esto permite despertar más fácilmente al paciente, que pueda cooperar en los cuidados de enfermería y también que sea capaz de comunicarse, especialmente útil para las demandas de analgesia. Asimismo, se ha asociado el uso de dexmedetomidina con un **efecto protector en la aparición del delirium** en pacientes sometidos a ventilación mecánica: este efecto se podría explicar por su alta selectividad sobre los receptores α 2 adrenérgicos, a la ausencia de efectos anticolinérgicos asociados y a que favorece una sedación similar al sueño natural (aunque la evidencia científica es escasa).

- ✓ La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y un efecto ahorrador de opioides en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos.
- ✓ En cuanto a los efectos cardiovasculares, la infusión de Dexor ® reduce la *frecuencia cardíaca* y la *tensión arterial* mediante acción simpaticolítica central.

Sin embargo, posee un efecto bifásico sobre la tensión arterial. A ritmos de perfusión *más bajas* (0,2-0.7 µg/kg/h) y sin dosis de carga, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.

Con *dosis más altas, infusión más rápida* (2-5 min) sobre todo en aquellos pacientes que han recibido altas dosis de carga del fármaco (1-2 µg/kg), prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bicompartimental altamente lipofílico. En voluntarios sanos, presenta una fase de distribución rápida con una estimación central de la semivida de distribución de unos 6 minutos y una semivida de eliminación de aproximadamente 1,5 horas.

La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días.

Se une en un 94% a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentración de 0,85 a 85 ng/ml. Se metaboliza a nivel hepático

POBLACIONES ESPECIALES

- ✓ La unión de dexmedetomidina es menor a proteínas plasmáticas en sujetos **con insuficiencia hepática**. Los sujetos con enfermedad hepática (Child-Pugh A, B o C) presentaron un aclaramiento hepático disminuido y una eliminación plasmática prolongada.
- ✓ En **insuficiencia renal** con aclaramiento de creatinina <30 ml / min considere reducir la dosis inicial. Valorar la dosis para alcanzar los objetivos clínicos. La dexmedetomidina no se elimina mediante hemodiálisis debido a que su excreción renal es mínima y a su extensa unión a proteínas plasmáticas.
- ✓ En cuanto a la población **infantil**, los estudios son limitados. La vida media de la dexmedetomidina en población de 1 mes a 17 años parece ser similar a en el adulto, sin embargo en recién nacidos (< 1 mes) parece ser superior . El aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal también parece estar disminuido en recién nacidos < 1 mes debido a la inmadurez.
- ✓ Durante **el embarazo**, no hay datos o estos son muy limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción con aparición de efectos teratógenos dependiente de la dosis: muerte embrio-fetal, bajo peso fetal, retraso osificación...No se recomienda su administración en pacientes embarazadas o en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos si haber descartado embarazo.
- ✓ **Lactancia**: según estudios en fase de laboratorio, parece que la dexmedetomidina o sus metabolitos se excretan en la leche.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

EFECTOS SECUNDARIOS

Muy frecuentes (1/ 10): Bradicardia (25%), hipertensión (15%) e hipotensión (13%)

Frecuentes (1-10/100): isquemia; taquicardia; hipo e hiperglucemia ; Depresión respiratoria; Náuseas, vómitos, boca seca; agitación

Poco frecuentes (1-10/1000); BAV 1er y 2º grado, disminución del gasto cardiaco; distensión abdominal; acidosis metabólica ; hipoalbuminemia ; alucinaciones ; alteraciones en el lugar de administración.

TOXICIDAD:

Se han notificado varios casos de sobredosis de dexmedetomidina tanto en ensayos clínicos como en datos post-comercialización. La aparición de toxicidad se relaciona con ritmos más altos de perfusión y presencia de dosis de carga.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con la sobredosis, incluyeron: bradicardia, hipotensión, exceso de sedación, somnolencia y paro sinusal.

Tratamiento

Los efectos hipotensores de la dexmedetomidina pueden ser de mayor importancia en determinados pacientes por lo que requiere una mayor precaución en su uso en pacientes con:

- a) Hipotensión preexistente (especialmente si no responden a vasopresores)
- b) Hipovolemia
- c) Hipotensión crónica o reserva funcional reducida, tales como los pacientes con disfunción ventricular severa y los pacientes de edad avanzada
- d) Pacientes con actividad autonómica periférica alterada, por ejemplo, secundarias a una lesión de la medular, pueden presentar cambios hemodinámicos más pronunciados.

Generalmente, no requiere tratamiento específico, pero cuando sea necesario, se recomienda:

1. Reducción de la dosis de perfusión e incluso cese del fármaco
2. Sueroterapia: Canalizar 2 vías de calibre grueso, considerar el uso de una vía venosa central. Iniciar perfusión con cristaloides con una carga de 500-1000 ml SF en 20 minutos. Valorar respuesta hemodinámica (TA, FC, PVC, Diuresis)
3. Si no respuesta a cristaloides, iniciar coloides y fármacos vasoactivos si se precisa

Se debe tener precaución al administrar dexmedetomidina a pacientes con bradicardia preexistente. Los datos sobre los efectos de dexmedetomidina en pacientes con frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto son escasos y se debe tener especial cuidado con estos pacientes. La bradicardia no requiere tratamiento específico y generalmente responde medicamentos anticolinérgicos (Atropina 1 mg hasta un máximo de 3 mg) o glicopirrolato y a la reducción o suspensión de la dosis de perfusión.

En casos aislados la bradicardia ha progresado a periodos de asistolia en pacientes con bradicardia preexistente. No se han reportado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad producida por dexmedetomidina.

En cuanto a esta respuesta hipertensiva, es transitoria y no es necesario el tratamiento específico pero puede ser recomendable disminuir la dosis de la perfusión continua o incluso suspenderla. La vasoconstricción local a una concentración mayor puede ser más significativa en pacientes con *cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular grave*. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en un paciente que desarrolle signos de isquemia miocárdica o cerebral.

CONTRAINDICACIONES DE USO

1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
2. Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos
3. Inestabilidad hemodinámica; Hipotensión no controlada.
4. Enfermedad cerebrovascular grave: en pacientes con otros trastornos neurológicos, especialmente en la fase aguda, por la posible reducción del flujo sanguíneo cerebral.

5. Bradicardia < 50 latidos/min
6. Pacientes en los que se pretende alcanzar niveles de sedación profunda (RASS inferior a 3), ni tampoco debe utilizarse para proporcionar sedación durante el uso de bloqueantes neuromusculares.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1-Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials; Guanying Piao, Jiarui Wu; Arch Med Sci. 2014 Feb 24; 10(1): 19–24. Published online 2014 Feb 23. doi: 10.5114/aoms.2014.40730; PMID: PMC3953974
- 2-Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el Paciente crítico; M.A. Romera Ortega, C. Chamorro Jambrina, I. Lipperheide Vallhonrate I. Fernández Simón ; Med Intensiva. 2014;38(1):41---48
- 3- Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting; Gillian M. Keating, SpringerAuckland (New Zealand)Drugs July 2015, Volume 75, Issue 10, pp 1119–1130
- 4- Ficha técnica y características del producto. Dexor ®
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110916138128/anx_138128_es.pdf.