

DEXMETOMIDINA EN ANESTESIA PEDIÁTRICA Y CUIDADOS INTENSIVOS

ANESTESIA Tutorial de la semana 293, 16 de septiembre de 2013 “Dexmedetomidine in Paediatric Anaesthesia and Intensive Care”

Dr. Mari Roberts, Fellow in Paediatric Anaesthesia*,
Dr. Grant Stuart, Consultant Paediatric Anaesthetist
Great Ormond Street Hospital, London, WC1N 3JH, UK
E-mail: mari_h_roberts@yahoo.co.uk

(Artículo Traducido por: Dra. Agustina Melana, Argentina)

PREGUNTAS

Antes de continuar, intente contestar las siguientes preguntas. Las respuestas pueden ser encontradas al final del tutorial.

1- Dexmetomidina

- a. Es un agonista adrenérgico α_1 altamente específico
- b. Produce analgesia por su acción vía el locus cereleus del puente.
- c. Es casi completamente metabolizado por el hígado.
- d. Su aclaramiento está significativamente reducido en la falla renal.
- e. Tiene farmacocinética similar en niños y en adultos.

2- La dexmetomidina ha demostrado causar:

- a. Hipotensión
- b. Hipertensión
- c. Potenciales evocados somatosensitivos disminuidos
- d. Amnesia

- e. Neurotoxicidad por vía neuroaxial.

3- Lo siguiente es verdadero con respecto a la dexmetomidina

- a. Solo puede ser administrada vía oral o endovenosa
- b. Puede ser usado como único agente para sedación en niños para TAC o RNM.
- c. Cuando se administran para premedicación vía oral (ambos), la dexmetomidina tiene comienzo de acción más rápido que midazolam.
- d. Puede ser efectivo en el tratamiento de los temblores postoperatorios.
- e. No debería ser usada en cirugía cardíaca debido a sus efectos sobre el sistema cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La dexmetomidina (marca comercial: Precedex (Hospira, Lake Forest, US) y Dexdor (Orion Pharma Ltd. Newbury, UK)) es el enantiómero S de la medicación veterinaria, la metomidina. Es un α_2 agonista adrenérgico altamente específico.

Similar a la clonidina, la dexmetomidina es un imidazol, de la subclase α_2 agonistas, que demuestra una alta especificidad y sensibilidad para los α_2 comparada con los α_1 adrenérgicos. Mientras la clonidina es 200 veces más específica para los receptores α_2 que a los α_1 , la dexmetomidina tiene una tasa de especificidad de 1600:1, haciéndola un completo agonista adrenérgico α_2 .

La dexmetomidina tiene propiedades sedativas, analgésicas y ansiolíticas con un favorable perfil de seguridad. Causa mínima depresión respiratoria a dosis ansiolíticas y sedativas, lo cual conlleva a un incremento en su popularidad en anestesia pediátrica y cuidados intensivos. De todas maneras hay pocos estudios hasta el momento y su rol principal aun debe ser determinado.

MECANISMO DE ACCIÓN

La dexmetomidina se une a receptores adrenérgico α_2 centrales y periféricos. Sus propiedades ansiolíticas y sedativas son ejecutadas a través de los receptores adrenérgico α_2 del locus cereleus en el puente. Se unen a los receptores de proteína G, causando inhibición de la proteína ciclasa, la cual debido a que se modifica, produce disminución en la producción de AMPc, se altera la conductancia en los canales iónicos y se previene la liberación de norepinefrina. Los efectos analgésicos de la dexmetomidina se ejecutan a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 en el cuerno dorsal del cordón espinal, lo cual inhibe la liberación de la sustancia P.

FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético de la dexmetomidina se muestra en la tabla 1. Siguiendo la administración intravenosa se puede ver una farmacocinética lineal. Ésta sufre un casi completo metabolismo hepático. Su aclaramiento está disminuido (a un 32% de lo normal) en falla hepática severa, pero permanece inalterado en la insuficiencia renal severa. La farmacocinética de la dexmetomidina es similar en niños, en comparación a los adultos. De cualquier manera, el aclaramiento está reducido en neonatos, lo cual ha sido atribuido a las vías enzimáticas inmaduras en los neonatos. El aclaramiento se acerca a los valores del adulto al alcanzar el año de edad.

Tabla 1. Farmacocinética de Dexmetomidina

Absorción	Biodisponibilidad: Oral 16%, intranasal 65%, intramuscular 100%
Distribución	Unión a proteínas 94% Volumen de distribución: adultos 1.31 l.kg ⁻¹ , niños 1.5- 2.2l.kg ⁻¹
Metabolismo	Glucuronización casi completa, hidroxilación (via CYP2A6) y N-metilación en el hígado a metabolitos inactivos.

Excreción	Urinaria Aclaramiento: adultos 39 l/h -1; niños 0.56-1 l/kg/h -1 Aclaramiento reducido en neonatos: 0.41-0.73 l/kg/h -1 Vida media de eliminación: 2-2.5 horas
------------------	---

EFFECTOS FISIOLÓGICOS

Los efectos fisiológicos de la dexmetomidina se resumen en la tabla 2.

Cardiovasculares

La dexmetomidina tiene efectos sobre el sistema cardiovascular con una típica reducción en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. La disminución en la frecuencia cardiaca de hasta el 30% (promedio 15%) se ha visto seguido de una dosis de carga IV de 0.5 a 1 mcg.kg⁻¹ en niños. Se piensa que esto se puede deber a una depresión directa sobre ambos nodos, el atrioventricular y el sinusal. El efecto no es atenuado por la premedicación con glicopirrolato, pero no es clínicamente significativo. Hay un reporte de bradicardia severa reportado en un niño de 5 semanas, luego de la reparación del canal atrioventricular, el cual además fue tratado con digoxina.

La presión sanguínea tiene eventualmente una respuesta bifásica a dexmetomidina. Una vasoconstricción periférica e hipertensión arterial inicial pueden ser vistas en asociación a la dosis de carga, especialmente cuando se usan altas dosis (> 1 mcg/kg). De todas formas la literatura en niños es limitada, los episodios de hipertensión reportados han sido transitorios, resolviéndose dentro de los 30 minutos. La disminución en la presión sistólica de cerca del 30% del basal ha podido ser vista luego de una dosis de carga de 1mcg/kg. La caída en la presión sistólica es menos severa si se omite la dosis de carga, o es administrada lentamente (ej. en 10 minutos). Esto es raramente significativo clínicamente y es comparable en la magnitud con la caída de la presión sanguínea vista con el midazolam y el fentanilo. Dosis altas dosis de infusión (2 a 3 mcg/kg) pueden causar hipotensión más profunda.

La dexmetomidina debería ser evitada en pacientes con compromiso cardiovascular, hipovolemia y bloqueo del nodo atrioventricular, o en aquellos que toman drogas que incrementan el tono vagal o retrasan la conducción atrioventricular. El tratamiento pronunciado con dexmetomidina induce hipotensión y bradicardia, que lleva a disminuir o suspender la droga, estimular al niño, a una expansión de volumen y a la administración de anticolinérgicos como atropina o glicopirrolato. Los anticolinérgicos deben usarse con precaución en la bradicardia aislada inducida por dexmetomidin porque existen reportes de casos de hipertensiones severas, algunas significativas, cuando se utilizan en esta situación. Raramente se requieren intervenciones más allá de eso, pero se podrían administrar vasopresores como la efedrina o la fenilefrina.

Respiratorios

La ventaja fundamental de la dexmetomidina es su capacidad para mantener el flujo respiratorio y la permeabilidad de la vía aérea ante la presencia de un incremento en la sedación. En un amplio estudio, la dosis de carga fue de 1mcg/kg/h y en los próximos 10 minutos no hubo cambios en la frecuencia respiratoria o en la saturación de oxígeno. Además, estudios han mostrado que cuando se usa en combinación con sevoflurano o desflurano y con una técnica de ventilación espontánea a dosis de infusión bajas (0.5 mcg/kg/h), no se asocia a elevaciones de la Pco₂ de fin de espiración (*end tidal*). Estudios de imágenes por resonancia magnética mostraron que las vías aéreas permanecen permeables durante la sedación con dexmetomidina.

Sistema Nervioso Central

La sedación que produce la dexmetomidina se parece mucho al sueño endógeno y pueden verse patrones en el EEG similares al sueño No REM.

En los adultos la dexmetomidina no tiene efectos en la presión de perfusión cerebral o intracraneal y produce una reducción pareja en el flujo sanguíneo cerebral y en la tasa metabólica cerebral. Actualmente no existen estudios similares en niños.

La Dexmetomidina ha demostrado tener efectos analgésicos en animales, adultos y niños cuando es administrada por vía neuroaxial. De cualquier manera, su administración por esta vía está fuera de uso, y no se recomienda actualmente.

Efectos en la Regulación de la Temperatura

La Dexmetomidina disminuye los escalofríos; la vasoconstricción y la termogénesis sin escalofríos. Ha sido ampliamente usada para terminar con los escalofríos postoperatorios en niños, por encima de los 7 años de edad. La dexemetomidina reduce además la producción de calor metabólico a nivel central (activación de los receptores α_2 hipotalámicos) e inhibe la lipólisis (activación de los receptores α_2 postsinápticos), interfiriendo con la termogénesis sin escalofríos en infantes. Por esos motivos, parece razonable monitorear la temperatura y activar dispositivos de calentamiento cuando se decide realizar una sedación con dexmetomidina, especialmente en infantes y neonatos.

Sobredosis

La sobredosis con dexmetomidina ha sido descrita y se asocia con hipertensión transitoria y sedación prolongada, pero con una notable ausencia de depresión respiratoria.

Tabla 2. Efectos fisiológicos de la dexmetomidina

Sistema	Efecto
SCV	Disminución de la frecuencia cardiaca debido a un efecto directo sobre el nódulo sinusal y el nódulo AV. Respuesta bifásica de la presión sanguínea. Hipertensión seguida de hipotensión, dosis dependiente. Niveles plasmáticos reducidos de catecolaminas.
SR	Preservación relativa de la permeabilidad de la vía aérea y de la ventilación en presencia de incremento en la sedación.

SNC	<p>“sedación despierta”, los pacientes parecen dormidos pero están alertas a las órdenes verbales.</p> <p>Sin efecto sobre la presión de perfusión cerebral o intracraneal.</p> <p>Preserva los potenciales evocados motores y somatosensoriales.</p>
GI	<p>Reducción dosis dependiente de los tiempos de tránsito gastrointestinal (menor que la morfina)</p>
Otros	<p>Disminución en los escalofríos, vasoconstricción y termogénesis sin escalofríos. Sin efecto sobre la función adrenocortical.</p>

APLICACIONES CLÍNICAS

La dexmetomidina fue inicialmente aprobada en los Estados Unidos para sedación en pacientes intubados en la UCI y más recientemente para sedación de pacientes no intubados antes o durante los procedimientos quirúrgicos (y otros). Actualmente en los Estados Unidos sólo se ha aprobado para sedación en adultos, en pacientes en UCI, pero tiene muchos usos potenciales, especialmente en anestesia pediátrica.

PREMEDICACIÓN

La calidad del agente de premedicación ideal incluye ansiolisis, sedación, analgesia y estabilidad hemodinámica. La dexmetomidina exhibe todas esas propiedades y en comparación con las benzodiazepinas, como el midazolam, puede ofrecer otros beneficios adicionales beneficiosos como un efecto antisialógico y secreciones gástricas reducidas. Como premedicación, la dexmetomidina puede ser administrada por vía oral, bucal e intranasal. Cuando se administra por vía oral, tiene un tiempo de latencia de 30-45 minutos (2.6 mcg/kg por vía oral sedó exitosamente al 80% de niños dentro de los 30 minutos), con duración de acción de 85 minutos. Esto da una flexibilidad anestésica cuando se intenta coordinar el tiempo de premedicación durante la lista de espera. La dexmetomidina por vía bucal en dosis de 1 mcg/kg, administrada 45 minutos antes de la operación produce ansiolisis comparable al midazolam por vía bucal en dosis de 0,5 mg/kg

administrada 30 minutos antes de la anestesia, con similares tiempos de recuperación. El lento comienzo de acción de la dexmetomidina comparado con el midazolam puede limitar su uso cuando se necesita velocidad importante en el comienzo. En suma, el midazolam tiene un efecto amnésico, lo cual es particularmente ventajoso cuando los chicos necesitan procedimientos repetidos bajo anestesia. Todavía no está determinado si la dexmetomidina tiene un efecto amnésico en los niños.

SEDACIÓN PARA PROCEDIMIENTOS NO INVASIVOS

La dexmetomidina puede proveer una sedación efectiva para procedimientos no invasivos como la TAC, la RNM y el registro del EEG. Se ha utilizado como único agente o en combinación con otros como el midazolam. La dosis de carga de 1 mcg/kg (durante 10 minutos), seguida por una infusión de 0.5 mcg/kg/h ha mostrado que produce adecuada sedación para RNM en el 80% de los casos, con mínimos efectos sobre la ventilación. Comparado con el midazolam (0.2 mg/kg seguida por 0.36 mg/kg/h) ésta tiene una latencia corta y una alta tasa de sedación adecuada (80% vs 20%). Tiene un perfil de sedación comparable al propofol (3 mg/kg seguida por 100 mcg/kg/min), con pocos episodios de hipotensión y desaturación de oxígeno, aunque con un más lento comienzo (11 vs 4 minutos) y mayor tiempo de recuperación (27 vs 18 minutos).

Para obtener una sedación efectiva en una alta proporción de niños (>90%), pueden necesitarse altos bolos (2-3 mcg/kg) y altas tasas de infusión (mayores a 2mcg/ kg/h) de dexmetomidina, pero pueden presentarse episodios de hipotensión.

Se pueden utilizar, alternativamente, otros agentes en combinación con dexmetomidina. En un pequeño estudio, un simple bolo EV de midazolam administrado concomitantemente con la dosis de carga de dexmetomidina, produce una sedación adecuada para el 100% de los niños para RNM.

Tanto la administración oral como parenteral de dexmetomidina parecen ser adecuadas para sedaciones en estudios encefalográficos. Durante la sedación con dexmetomidina el EEG se asemeja al sueño con movimientos no-rápidos del ojo, y ésta no interfiere con la capacidad para detectar actividad en el EEG.

SEDACIÓN PARA PROCEDIMIENTO INVASIVOS

La dexmetomidina ha sido usada como sedación para muchos procedimientos invasivos en los niños, como la colocación de una vía central, inserción de un tubo torácico, litotricia, broncoscopia y cateterización cardíaca. Aunque algunas veces ha sido utilizada con éxito como único agente, la sedación efectiva para esos procedimientos requiere además de un segundo agente como la ketamina o el propofol. Por ejemplo, la dexmetomidina 1 mcg/kg EV combinada con ketamina 1 mg/kg, provee una sedación efectiva para la litotricia mientras se mantiene el patrón respiratorio y se preserva la estabilidad hemodinámica. En adultos, la dexmetomidina ha sido usada también con éxito en combinación con propofol o fentanilo, para endoscopias gastrointestinales altas o bajas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DELIRIO DE EMERGENCIA

La dexmetomidina profiláctica ha demostrado reducir la incidencia de delirio de emergencia en niños luego de una anestesia con sevoflurano. Una dosis de 1 mcg/kg EV al finalizar la cirugía ha demostrado reducir la tasa un 90% (a 4.8%), aunque aumentando el tiempo de recuperación.

ANALGESIA

La dexmetomidina tiene un efecto probado economizador de opioides en los adultos. En niños 1 mcg/kg de dexmetomidina ha demostrado tener analgesia comparable a 100mcg/Kg de morfina de una tonsilectomía y adenoidectomía.

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

El rol de la dexmetomidina en los adultos y en niños en cuidados intensivos ha sido investigado en varios estudios: como sedación de primera línea; de segunda línea en el caso de falla en la sedación con opioides o benzodiazepinas; como un puente para la extubación; para la abstinencia de sustancias y para disminuir el delirio en la UCI.

Cuando se usa como sedación en pacientes en UCI en el rango de 0.1 y 2.5 mcg/Kg/h ha demostrado una exitosa sedación y analgesia en la mayoría de los pacientes con requerimientos reducidos de opiodes y benzodicepinas. Un estudio randomizado mostró que la dexmetomidina es efectiva en la sedación primaria de pacientes de UCI con una dosis de 0.25 mcg/kg/h, produciendo una sedación equivalente a 0.22 mg/kg/h de midazolam. En la cirugía cardíaca la dexmetomidina produce una sedación comparable al midazolam, la clorpromazina y el fentanilo con pocos episodios de depresión respiratoria, pero con incremento de la incidencia de bradicardia e hipotensión. Los estudios han reportado además extubación exitosa de pacientes mientras estaban con infusión de dexmetomidina. Estudios realizados en adultos mostraron, además, que la dexmetomidina tiene un rol potencial en la disminución del delirio en UCI.

CIRUGÍA DE ESCOLIOSIS

Dado que la dexmetomidina preserva los potenciales evocados motores y somatosensoriales, ésta podría ser de particular beneficio como un complemento de la anestesia total EV en cirugías que requieren este tipo de monitoreo.

CIRUGÍA CARDIACA

Tanto en niños como en adultos, la dexmetomidina EV ha sido usada para atenuar las respuestas hemodinámicas y neuroendócrinas al momento de la incisión, la esternotomía y después del bypass.

CRANEOTOMÍA VIGIL

La dexmetomidina ha sido usada para permitir la remoción de la máscara laríngea de la vía aérea y permitir respuestas fehacientes a los comandos durante un mapeo funcional.

PACIENTES DIFICULTOSOS

La dexmetomidina produce sedación sin depresión respiratoria significativa, por lo que se la debería considerar cuando se requiera sedación o anestesia para pacientes dificultosos

como aquellos con apnea obstructiva del sueño, vía aérea dificultosa o masas mediastinales anteriores.

OTROS

La dexmetomidina ha sido usada para facilitar la retirada de la sedación de opioides y benzodiazepinas y hay casos reportados de su uso para tratar el vómito cíclico en los niños, las taquiarritmias y los escalofríos.

PUNTOS PARA APRENDER

- La dexmetomidina es un receptor agonista adrenérgico α_2 , con propiedades ansiolíticas, sedativas y analgésicas.
- Tiene mínimo efecto en el patrón respiratorio, lo cual es una ventaja clave.
- La dexmetomidina tiene numerosas aplicaciones clínicas potenciales en anestesia pediátrica y cuidados intensivos, pero puede tener un beneficio adicional en aquellos pacientes susceptibles a compromiso de la vía aérea o depresión respiratoria.

REFERENCIAS Y MÁS LECTURAS

- 1- Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(1):55-66.
- 2- Tobias JD. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8(2):115-131
- 3- Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in Children: Current Knowledge and Future Applications. *Anesth Analg.* 2011; 113:1129-1142
- 4- Yuan VMY. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthesia.* 2010; 20:256-264

FUENTES EN LÍNEA

- http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=2690
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002268/human_med_001485.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- <http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=371&id=195430&pid=24773>
- http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexmedetomidine_Dexdor_FIN_AL_May_2012_for_website.pdf

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS

- 1) F, F, V, F, V
- 2) V, V, F, F, F
- 3) F, V, F, V, F

Artículo en inglés en: <http://totw.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2013/09/293-Dexmedetomidine-in-Paediatric-Anaesthesia-and-Intensive-Care1.pdf>