

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen
Volume **19**

Número
Number **1**




Enero-Febrero
January-February **2005**

Artículo:




**Seguridad de la dexmedetomidina en
infusión de más de 24 horas**

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas

Dr. Gilberto Camarena Alejo,* Dr. Eduardo Zinker Espino,† Dr. Manuel Poblano Morales,†
Dra. Janet Aguirre Sánchez,‡ Dr. Jesús Martínez Sánchez§

RESUMEN

Introducción: La dexmedetomidina se utiliza para sedación en la unidad de terapia intensiva (UCI). No se conocen bien los efectos de la infusión de este fármaco por más de 24 horas.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la infusión de dexmedetomidina por más de 24 horas en pacientes críticos.

Diseño: Estudio retrospectivo.

Lugar: UCI de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo del 13 de mayo de 2003 al 7 de mayo de 2004 en 39 pacientes adultos. Las pruebas estadísticas se hicieron mediante análisis de varianza.

Intervenciones: Ninguna.

Resultados: En la primera hora de tratamiento la frecuencia cardíaca y la presión arterial se modificaron ($p < 0.05$). La presión arterial media basal fue de $88 \text{ mmHg} \pm 13$, 75 ± 10.1 , 75 ± 10.6 , 72 ± 7.4 a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente. La frecuencia cardíaca basal fue de 93.7 ± 20.7 , 79 ± 14.8 , 77.5 ± 13.7 y 76.92 ± 10 latidos/min, respectivamente en el mismo periodo.

Conclusiones: La infusión de dexmedetomidina es segura cuando se utiliza por más de 24 horas en el paciente crítico.

Palabras clave: Dexmedetomidina, alfa₂-adrenérgicos, agonista, seguridad, pacientes críticos.

SUMMARY

Introduction: Dexmedetomidine is used for sedation in the intensive care unit (ICU). The effects of the infusion of this drug for more than 24 hours are not enough known.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of dexmedetomidine infusion in ICU patients for more than 24 hours.

Design: Retrospective study.

Setting: ICU of a tertiary care hospital, Mexico City.

Methods: We carried out a retrospective study from 13th May 2003 to 7th May 2004 in 39 adults patients. Statistical tests were made with variance analysis.

Interventions: None.

Results: On the first hour of treatment heart rate and mean arterial pressure changed ($p < 0.05$). The basal mean arterial pressure was $88 \text{ mmHg} \pm 13$, 75 ± 10.1 , 75 ± 10.6 , 72 ± 7.4 at 24, 48 y 72 hours, respectively. The basal heart rate was 93.7 ± 20.7 , 79 ± 14.8 , 77.5 ± 13.7 and 76.92 ± 10 beats/min, respectively at the same period of time.

Conclusions: Dexmedetomidine infusion is safe when it is used for more than 24 hours in critically ill patients.

Key words: Dexmedetomidine, alpha₂-adrenergic, agonist, safety, critically ill patients, side effects.

El confort y la seguridad se encuentran dentro de los objetivos principales en el manejo de los pacientes de terapia intensiva (TI), por lo que otorgar una apropiada sedación y analgesia son componentes esenciales del manejo.¹ Los analgésicos e hipnóticos sedantes son usados para disminuir la ansiedad y el estrés fisiológico y psicológico asociados con las enfermedades críticas, aliviar el dolor y facilitar las diferentes intervenciones realizadas.²

* Residente de Tercer Año de Medicina Crítica.

† Médico adscrito del Departamento de Medicina Crítica.

‡ Subjefe del Departamento de Medicina Crítica.

§ Jefe del Departamento de Medicina Crítica.

Actualmente, el midazolam, y el propofol son los agentes hipnóticos sedantes más utilizados en la TI, y analgésicos narcóticos tales como fentanil y morfina.³ Aunque estos agentes son seguros, están descritos diversos efectos secundarios como complicaciones, principalmente con el uso prolongado en pacientes graves quienes tienen una labilidad en sus diferentes sistemas.² El uso a largo plazo de opiáceos y benzodiacepinas prolonga la estancia intrahospitalaria, retardando la extubación de aquellos pacientes en ventilación mecánica, incrementando la necesidad de traqueostomía, por lo que éstos no son los analgésicos sedantes ideales.³

Desde principios de los años 70, los agonistas de los receptores α_2 se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquéllos con síntomas causados por la suspensión de drogas o alcohol. En el tratamiento de pacientes quirúrgicos y con dolor crónico los agonistas α_2 producen diversas respuestas, incluyendo analgesia, ansiólisis, sedación y simpaticólisis. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas α_2 como la clonidina epidural para el manejo del dolor perioperatorio y la dexmedetomidina para uso como analgésico sedante en el lasa unidades de terapia intensiva.^{4,5}

La dexmedetomidina (Precedex) es un compuesto imidazol, que produce sus efectos clínicos después de unirse a los receptores α_2 -adrenérgicos.⁵ La mayoría de los datos sobre la dexmedetomidina provienen de pacientes postoperados de cirugía cardíaca, sin embargo estudios recientes han incluido a otro tipo de pacientes quirúrgicos, como aquéllos sometidos a cirugía neurológica en quienes además de la sedación refuerza el efecto analgésico permitiendo una fácil interacción y excitación del paciente para su evaluación neurológica.^{6,7} Otro beneficio es en enfermos con insuficiencia cardíaca y en aquellos que reciben ventilación mecánica no invasiva o con presión positiva con *bilevel* conservan su estado de excitabilidad con reflejos de la vía aérea intactos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una mejoría de la diuresis por los receptores α_2 -b sobre el riñón.⁸

Los principales efectos que produce la dexmedetomidina son sedación, analgesia y simpaticólisis, permitiendo así que el paciente esté tranquilo pero fácilmente excitable e interactivo cuando se le estimula, sin efecto de rebote al retiro después de tiempos cortos de uso. Sin embargo, se necesita más experiencia para determinar el papel en infusiones de más de 24 h.^{9,10} Por esta razón el objetivo de estudio fue determinar la eficacia y la seguridad del fármaco en infusión, por más de 24 horas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la seguridad y la eficacia de la dexmedetomidina cuando se empleó por más de 24 horas en pacientes que ingresaron al Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC de la Ciudad de México en el periodo comprendido entre el 13 de mayo de 2003 y el 7 de mayo de 2004. Se revisaron los expedientes para registrar las siguientes variables: presión arterial, frecuencia cardíaca, PVC, diuresis, APACHE II, SOFA, leucocitos y uso de fármacos vasoactivos. Se registraron los valores basales y a las 24, 48 y 72 horas.

La dexmedetomidina se preparó diluyendo 200 µg en solución salina al 0.9% para alcanzar una concentración de 8 µg/mL. No se administró dosis de bolo y la infusión se inició a una tasa de 0.1 a 0.7 µg/kg/hora.

Criterios de inclusión. Todos aquellos pacientes de más de 18 años, cuya estancia en la Unidad de Terapia Intensiva se prolongó por más de 24 horas y que se hubiesen tratado con dexmedetomidina por más de 24 horas.

Criterios de exclusión. Aquellos que recibieron algún tipo de bloqueador neuromuscular, que hubiesen tenido contraindicación o alergia para el medicamento, obesidad de más de 50% del peso ideal, admisión por una sobredosis de droga, diabetes descontrolada, embarazo, uso de catéter epidural o espinal.

Criterios de no inclusión. Aquellos que recibieron dexmedetomidina pero cuya estancia en la Unidad de Terapia Intensiva fue de menor a 24 horas.

Análisis estadístico. Se midieron las variables numéricas a las 0, 24, 48 y 72 horas de haber iniciado el fármaco en estudio. Se calcularon medidas de tendencia central (medias y desviación estándar) y a los resultados se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para buscar diferencia estadística entre los grupos. Se aplicó la prueba de Tukey buscando variabilidad dentro de los grupos, se consideró como significancia estadística la existencia de una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 39 pacientes, de los cuales 24 (61.5%) fueron del sexo masculino y 15 (38.5%) del sexo femenino. La edad media fue de 60.64 ± 17.25 años (rango 14-86). El 79.49% (31 casos) recibió ventilación mecánica; los días de ventilación mecánica promedio fueron de 7.5 ± 8 días (1-41). La mortalidad del grupo total fue de 15% (6 pacientes).

La estancia en la UTI fue de 16 ± 15.4 días (4-84) y la estancia hospitalaria de 18.59 ± 16.6 días (4-84). El APACHE II calculado previo al inicio de la dexmedetomidina fue de 13 ± 6.8 (2-29), el SOFA de 6 ± 3 (2-13). El SOFA calculado a las 24, 48 y 72 horas fue de 6 ± 3.6 (2-13), 7 ± 4 (2-14) y de 7 ± 4 (3-13) respectivamente. Las características de los pacientes y su diagnóstico se muestran en los cuadros I y II.

Dexmedetomidina. El promedio de la duración de la infusión de dexmedetomidina para los 39 pacientes fue de 80.64 horas (rango 48-168). La dosis para el grupo basal fue de 0.2 ± 0.14 $\mu\text{g/kg/min}$ (0.06-0.68), a las 24 horas fue de 0.3 ± 0.17 (0.05-0.7), a las 48 horas de 0.23 ± 0.15 (0.05-0.68) y de 0.26 ± 0.17 (0.07-0.66) a las 72 horas.

Cuadro I. Características de los pacientes.

Características	N = (39)
Edad (años)	60.64 ± 17.25
Hombre (%)	61.5
Mujer (%)	38.5
Peso (kg)	69.38 ± 14.37
Talla (cm)	167 ± 10.30
APACHE II	13 ± 6.8 X = (2-29)
Días de VM	7.5 ± 8 X = (1-41)
Días EIH	18 ± 16 X = (4-84)
Días en UTI	16 ± 15 X = (4-84)
Horas de infusión	80.64 ± 33 X = (48-168)
Mortalidad %	15.38

VM: Ventilación mecánica

EIH: Estancia intrahospitalaria

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

Cuadro II. Diagnósticos de ingreso.

Diagnóstico	No. pacientes
Neoplasias	7
Cirugía cardíaca	6
Neumonías	6
Sepsis abdominal	4
SIRPA	4
Traumatismo craneoencefálico	3
Insuficiencia cardíaca	3
Cardiopatía isquémica	3
Aneurisma aórtico (cirugía)	1
Tromboembolia pulmonar	1
Toracotomía	1
Total	39

Efectos cardiovasculares. La frecuencia cardíaca basal fue de 93.77 ± 20.74 latidos/min (45-161), a las 24 horas 79.85 ± 14.82 (49-109), a las 48 h 77.56 ± 13.72 (50-110) y las 72 h 76.92 ± 10.04 (59-96) (figura 1).

La presión arterial media basal fue de 88 mmHg ± 13 (66-124), a las 24 horas de 75 ± 10.13 (57-99), 48 horas 75 ± 10.6 (60-97) y a las 72 horas 72 ± 7.4 (57-84) (figura 2).

La presión venosa central se mantuvo normal durante el periodo de estudio. La basal fue de 13.1 mmHg ± 4.4 (9-21), 24 horas 11.15 ± 3.36 (4-18), 48 h 12.24 ± 3.11 (9-18) y a las 72 horas 11.25 ± 3.4 (6-18).

Uresis. La función renal fue evaluada midiendo las diuresis/kg/hora. La diuresis basal medida fue de 2.25 ± 1.26 mL (0.19-5.15), a las 24 h de 2.29 ± 1.18 (0.41-6.21), a las 48 h de 2.16 ± 0.98 (0.62-5.51) y a las 72 h de 2.1 ± 0.96 (0.56-4.35).

Leucocitos. La cuenta de leucocitos basal fue de 12.87 mil/mm³ ± 5.6 (1.5-29.1); a las 24 h: $12.83 \pm$

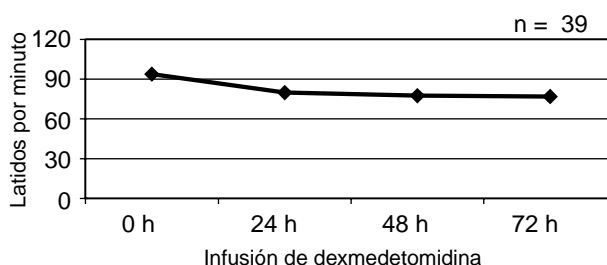


Figura 1. Comportamiento de la frecuencia cardíaca durante 72 horas de infusión de dexmedetomidina. La frecuencia cardíaca se muestra de forma basal y cada 24 horas. Los valores se expresan como media.* $p < 0.05$ (En relación a la FC basal).

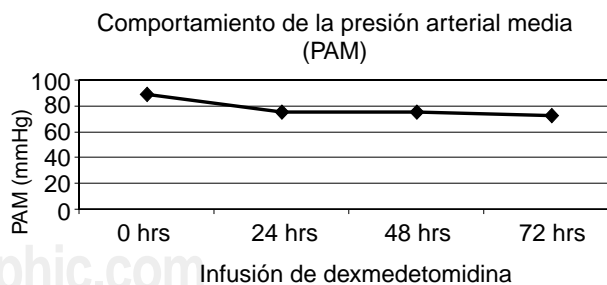


Figura 2. Comportamiento de presión arterial media durante 72 h de infusión de dexmedetomidina. Se muestra de forma basal y cada 24 h. Los valores se expresan como media.* $p < 0.05$ (en relación a la presión arterial media basal).

4.6 (3.4-22.8); a las 48 horas de 12.76 ± 6.24 (35.7-12.76) y de 10.96 ± 4.97 (21.8-10.96).

Uso de vasopresores. Las dosis de norepinefrina basal fue de 5.35 ± 3.5 $\mu\text{g}/\text{min}$ (1.5-10); 24 horas 3.6 ± 1.86 (1.5-7.5); 48 horas 2.8 ± 1.81 (1-7) y 72 horas 4.5 ± 2.6 (2.5-8).

Vasopresina. La vasopresina en el grupo basal sólo se usó en dos pacientes a dosis de 0.04 U/min; a las 24 horas un de ellos recibió una dosis de 0.02 U/min; ninguno de ellos recibió vasopresina a las 48 horas y a las 72 horas, otro paciente recibió una dosis de 0.04 U/min.

En el análisis de varianza solamente hubo significancia estadística en la frecuencia cardiaca y presión arterial media ($p < 0.05$). Después de realizar la prueba de Tukey para ver la relación dentro de los grupos se encontró diferencia estadística ($p < 0.05$) en la frecuencia cardiaca y presión arterial media a las 24 horas.

DISCUSIÓN

Los receptores α_2 son compuestos de proteínas-G excitables, las cuales atraviesan la membrana celular y reaccionan selectivamente con ligandos extracelulares como mediadores endógenos o moléculas exógenas tales como las drogas. Estos receptores constan de 3 isorreceptores α_2 -a, α_2 -b, y α_2 -c a los cuales se unen los agonistas α_2 y antagonistas con similar afinidad.⁵ Los receptores α_2 están presentes en el sistema nervioso central y periférico, en los ganglios autonómicos y sitios pre y postsinápticos.^{4,5} La activación de los receptores postsinápticos del SNC por los agonistas α_2 (*locus ceruleus*) conduce a la inhibición de la actividad simpática, lo cual disminuye la presión arterial, la frecuencia cardiaca y producen sedación.⁵ La unión de los α_2 -agonistas a adrenorreceptores en la médula espinal produce analgesia.⁵ Debido a que los receptores α_2 están presentes en los vasos sanguíneos median la contracción del músculo liso vascular, por lo que una rápida inyección de un potente α_2 -agonista puede dar una hipertensión transitoria, vía activación de los α_2 -b adrenorreceptores. Este efecto hipertensivo puede estar asociado con una bradicardia marcada, pero puede ser limitado con la selección cuidadosa del paciente y dosis de la droga.⁵ Pese a sus efectos adversos, los beneficios incluyen ansiólisis, incremento en el nivel de analgesia, sedación y simpaticólisis por activación de los α_2 -a adrenorreceptores.^{4,5} La FDA en 1999 autorizó la infusión de la dexmedetomidina por un periodo corto de tiempo (< 24 horas) con una afinidad 8 veces mayor por los

receptores α_2 -c que la clonidina, esta última tiene más afinidad por los receptores α_1 . Su tiempo medio de eliminación es de 2 horas, y de distribución de 5 minutos, siendo menor que la clonidina con tiempo medio de 8 horas y de distribución de 10 minutos.⁵

La FDA aprobó el uso de la dexmedetomidina el 17 de diciembre de 1999 sólo por 24 horas; al revisar la página web (www.fda.gov) encontramos que en los estudios analizados, produce una dependencia similar a los opioides, en estudios experimentales con primates y ratas. Los síntomas de supresión se observaron en aquéllos en que se usó por 7 días. Los signos fueron en relación a la conducta y del sistema nervioso autónomo como pérdida de peso, hiperirritabilidad y diarrea.

Son diversos los diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio en los que predominan los postoperados de cirugía cardiaca, neumonía, sepsis abdominal, SIRA, entre otros. La mayoría de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva por tiempo prolongado, el inicio de la infusión de dexmedetomidina se indicó para el control del estado de ansiedad, así como potenciación de analgesia. Ningún paciente recibió dosis de carga.

En pacientes que ingresaron bajo efectos residuales de la anestesia, la infusión se inició inmediatamente a su ingreso a la TI, obteniendo el efecto farmacológico conjuntamente con la emersión del paciente. Para pacientes no quirúrgicos el tiempo en el que se logró el efecto farmacológico de la dexmedetomidina fue complementado con algún otro tipo de analgésico y/o sedante. La dosis a la que se inició el fármaco fue entre 0.1 a 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ titulándose según la respuesta del enfermo.

Se ha descrito la presencia de hipertensión posterior a la suspensión de la administración de clonidina; sin embargo, en este estudio tuvimos pacientes con infusión de dexmedetomidina hasta por 7 días sin observar efecto hemodinámico deletéreo una vez discontinuada la misma, de hecho, hemos mantenido la infusión hasta por 15 días sin encontrar algún efecto secundario durante su administración y después de su retiro. Ven et al y Shehabi et al no han encontrado tampoco efecto de rebote con la suspensión brusca del medicamento, al menos significativa. Shehabi observó un mínimo incremento en la presión arterial y la frecuencia cardiaca (7 y 11% respectivamente).^{7,12} En reportes previos no se han descrito efectos adversos sobre variables hematológicas, bioquímicas o sobre la función de los neutrófilos en relación con la dexmedetomidina; las modificaciones en estas variables están relacionadas o reflejan indudablemente las patologías

subyacentes observadas en la naturaleza de la enfermedad de estos pacientes.

No existen reportes de si la dexmedetomidina es removida por hemofiltración o hemodiálisis, sin embargo ha sido reportado que pacientes voluntarios con enfermedad renal permanecen sedados por más tiempo que el grupo control.¹¹ En nuestro estudio no hubo pacientes con insuficiencia renal. Considerando que la dexmedetomidina es metabolizada en el hígado, pudiera esperarse altas concentraciones séricas en enfermedades hepáticas, de los pacientes estudiados tuvimos uno con supresión etílica que respondió muy bien a la dexmedetomidina.

Es conveniente mencionar que en los pacientes estudiados a pesar de tener una enfermedad crítica el puntaje de severidad o de daño orgánico no fue tan elevado, por lo que no sabemos si de haber tenido un índice mayor de severidad hubiéramos podido observar algún efecto adverso del fármaco. Respecto a este último punto, hacemos mención que existen dos estudios en los cuales no se observó alguna repercusión sobre los efectos cardiovasculares, independientemente del valor de APACHE II calculado (16.5 ± 10 vs 23 ± 9).^{7,12}

En la literatura existen dos estudios donde se evaluaron los efectos de la dexmedetomidina, el primero publicado por Ven et al 2003 cuyo promedio de duración de la infusión de 33 (13-72) horas y el último por Shehabi et al 2004 cuyo promedio de duración fue muy similar al de nosotros 81 (35-168) horas; en nuestro país no existe algún reporte respecto al uso de la dexmedetomidina.

A diferencia de lo descrito en otros estudios, la dosis que nosotros hemos usado y con la que hemos observado buena respuesta terapéutica no ha excedido de $0.7 \mu\text{g/kg/h}$; los autores mencionados anteriormente han requerido dosis mayores de $2.5 \mu\text{g/kg/h}$.

CONCLUSIÓN

La administración de dexmedetomidina por periodos comprendidos entre 24 y 72 horas en pacientes de TI, ya sea bajo ventilación mecánica asistida o ventilación espontánea, es eficaz y segura al no encontrarse alteraciones en las variables clínicas.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa que sugiriese efecto deletéreo sobre parámetros renales, hemodinámicos ni en las dosis de vasopresores. El efecto sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, seguramente está en relación a su efecto simpaticolítico; sin embargo esto sólo se observó en las primeras 24 horas.

Agradecimientos

Los autores quedan agradecidos con la Srita. Imelda Mejía Poblett, por su valiosa cooperación en sus comentarios y redacción que hizo posible la ejecución de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine, in collaboration with the American Society of Health-Systems Pharmacists (ASHP), in alliance with the American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-136.
2. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA et al. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-1459.
3. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-554.
4. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1350.
5. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care* 2001;7:221-226.
6. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
7. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative in the intensive care unit. *Anesthesia* 1999;54:1136-1142.
8. Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S, Lohse MJ, Hein L. Feedback inhibition of catecholamine release by two different α_2 -adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. *Circulation* 2002;106:2491-6.
9. Multz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation-induced withdrawal. *Anesth Analg* 2003;96:1054-5.
10. Venn RM, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003;29:201-207.
11. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-9.
12. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004;30:2188-96.

Correspondencia:

Dr. Gilberto Camarena Alejo,
Departamento de Medicina Crítica,
Centro Médico ABC.
Sur 136 No. 116,
Col. Las Américas.
Delegación Álvaro Obregón
01120 México, D.F.
Teléfono 52308288 y Fax 52308286.
E-mail: camarenagil@yahoo.com