

DEXMEDETOMIDINA, *¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?*

Mónica Mourelo Fariña

*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Intensiva
Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. A Coruña. España*

E-mail: monica.mourelo.farina@sergas.es

La evaluación y tratamiento del dolor, agitación y delirio es parte integrante del complejo manejo de los pacientes quemados y, aunque existen numerosos estudios llevados a cabo en unidades de cuidados intensivos (UCI), el conocimiento y evaluación de la práctica actual en las unidades de quemados es escasa. Se sabe que un alivio inadecuado del dolor se asocia a un incremento en la morbi-mortalidad al presentar una respuesta fisiológica adversa (aumento en la liberación de catecolaminas, cortisol y hormona antidiurética, junto con alteraciones en el sistema inmune). La sedación en UCI se utiliza para reducir la incomodidad del paciente, mejorar la tolerancia de la venti-

lación mecánica, prevenir la retirada accidental de dispositivos, y disminuir las demandas metabólicas durante la respiración e inestabilidad hemodinámica. Aunque las relaciones causales entre el nivel de sedación y el pronóstico de los pacientes son difíciles de determinar, muchos estudios sugieren que un uso excesivo de sedantes y analgésicos podría explicar, en parte, mayores necesidades de agentes vasoactivos en pacientes quemados con compromiso hemodinámico. Además, la sedación profunda se ha asociado con un mayor riesgo de delirio, mayor duración de la ventilación mecánica, aumento de la estancia en UCI y en el hospital, y a largo plazo, un mayor

riesgo de deterioro neurocognitivo, trastorno de estrés postraumático y mortalidad. Por ello, la evidencia actual indica que una sedación ligera es preferible, siempre que no haya indicaciones clínicas específicas para un mayor nivel de sedación. Dicho nivel mínimo debería lograrse con estrategias basadas en escalas de puntuación (Escala de Ramsay, Escala Sedación-Agitación, Escala Agitation-Sedation Richmond), orientadas a proporcionar una comodidad óptima del paciente mientras se minimizan los efectos adversos de los sedantes. Para ello es necesario encontrar un fármaco que nos permita dicho objetivo con mínimos efectos secundarios.

En un intento de unificar el manejo de la analgesia/sedación, la Sociedad de Cuidados Críticos Americana establece una serie de directrices en pacientes críticos, entre las que cabe destacar:

1. Sedación

a. Las escalas más validadas para monitorizar la profundidad y calidad de la sedación en pacientes en cuidados intensivos son la Escala de sedación-agitación de Richmond (RASS) y la escala de sedación-agitación (SAS).

- b. Mantener bajos niveles de sedación en pacientes en UCI se asocia con una mejoría en el pronóstico clínico.
- c. Se prefieren estrategias de sedación con sedantes no-benzodiazepínicos (*propofol* y *dexmedetomidina*) con respecto a las benzodiazepinas (*midazolam* o *loracepam*), para mejorar el pronóstico clínico en pacientes adultos en ventilación mecánica.

2. Delirio

- a. En pacientes adultos en UCI con delirio no relacionado con privación de alcohol o benzodiazepinas, se prefiere como agente sedante de primera línea la *dexmedetomidina* sobre las benzodiazepinas.
- b. En pacientes adultos en ventilación mecánica con riesgo de desarrollar delirio, el uso de *dexmedetomidina* en perfusión como sedante puede asociarse con una prevalencia más baja de delirio, comparado con perfusiones de benzodiazepinas.

Por lo tanto, encontramos que la *dexmedetomidina* forma parte de la estrategia de manejo del paciente crítico.

Mecanismo de acción de la dexmedetomidina

El efecto clínico de la *dexmedetomidina* (Figu-

DEXMEDETOMIDINA, ¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?

ra 1) se demostró ya en el año 1960 como descongestionante nasal, pero no es hasta el año 1999 cuando la *Food and Drug Administration* (FDA) lo aprueba en seres humanos como me-

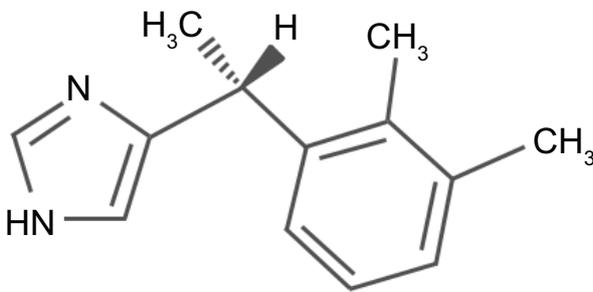


Figura 1. Estructura molecular de la dexmedetomidina

dicación de corta duración para la analgesia/sedación.

Es un agonista α_2 superselectivo (1600:1 α_2/α_1) que tiene propiedades sedantes al actuar principalmente a nivel del *locus ceruleus* del tronco cerebral; mientras que su acción analgésica se debe a su efecto a nivel de los receptores espinales. Además, al inhibir los receptores postsinápticos reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca (disminuye la taquicardia al bloquear el nervio cardio-acelerador y

produce bradicardia por acción vagomimética), junto con un efecto ansiolítico y sedante. En la vasculatura periférica tiene efecto simpaticolítico (vasodilatador) a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas, y vasoconstricción mediada a través de los receptores del músculo liso. Por último, encontramos un efecto diurético y disminución de los temblores musculares mediante un mecanismo de acción que aún está por determinar (Figura 2).

Dosificación de la dexmedetomidina

La farmacocinética característica que presenta es un aspecto fundamental que determina su dosificación. En el rango de dosis de 0,2-1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ presenta una farmacocinética lineal o de rango 0, lo que significa que una cantidad constante del fármaco es eliminada cada hora, siendo muy predecible su acción en ese rango de dosis. Al presentar un modelo de distribución bicompartimental, el inicio de acción es muy rápido, en 10-15 minutos, alcanzando la meseta a la hora de iniciar su perfusión. Se une en un 94% a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático a través del citocromo P450 (con metabolitos que presentan una

DEXMEDETOMIDINA, ¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?

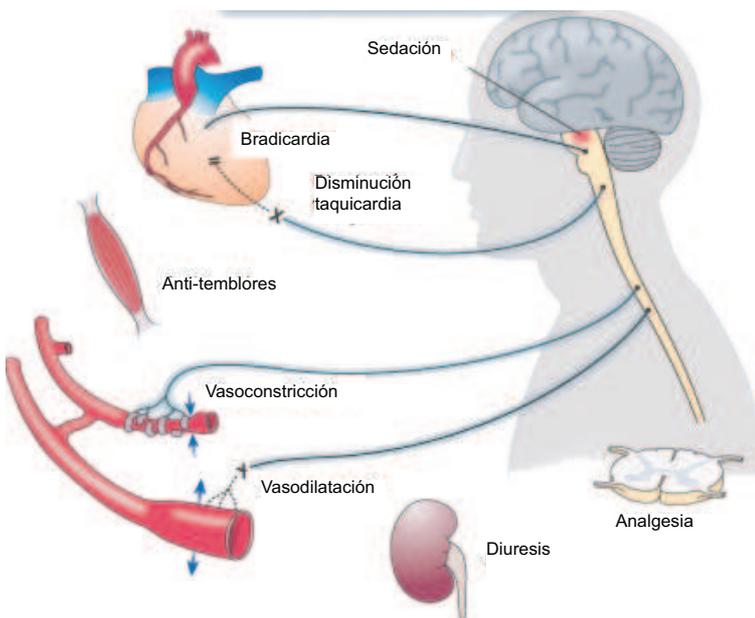


Figura 2.
Tomado de: Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 –adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000; 93:1345-9.

actividad farmacológica despreciable) con una eliminación fundamentalmente renal (95%). Además, no se acumula en tratamientos de hasta 14 días.

La velocidad de perfusión inicial puede ser de $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, pudiendo después ajustarse gradualmente (dentro del rango de dosis de $0,2$ a

$1,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. No debe superarse la dosis máxima de $1,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, considerando que los efectos secundarios son mayores con dosis superiores a $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. En ocasiones la dosis de mantenimiento debe ser aumentada cuando se usa la dexmedetomidina en forma prolongada por presentar tolerancia (infrecuente).

De forma optativa, se indica una administración inicial en los pacientes ventilados de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 min. Este bolo de carga puede ocasionar bradicardia acompañada de hipotensión, en ocasiones sostenida, lo que suele ser más frecuente en pacientes hipovolémicos y ancianos. Por ello, hay autores que recomiendan no usar dicha dosis de carga para evitar estos efectos secundarios.

Efectos secundarios

La dexmedetomidina tiene un perfil aceptable de tolerabilidad. Sus efectos cardiovasculares (hipotensión y bradicardia) son la reacción adversa más común, y dependen de la dosis;

con ritmos de perfusión más bajos dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado. Por ello su uso se ve limitado en pacientes con gasto cardíaco bajo, así como en la fase aguda del shock. También se desaconseja su uso en pacientes con un nivel de lesión medular aguda con riesgo de producir shock medular, ya que puede exacerbar tanto la bradicardia como la hipotensión.

Papel de la dexmedetomidina en el paciente quemado

Dado que su mecanismo de acción difiere al de los fármacos sedantes habituales en críticos (receptor GABA u opioides) presenta un efecto sedante colaborativo, con efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos, conservando el estímulo respiratorio y reduciendo la incidencia de delirio al compararlo con otros sedantes.

Una revisión sistemática realizada en pacien-

tes quemados críticos identificó cuatro estudios aleatorizados prospectivos en los que se evaluó a 266 pacientes para analgesia y sedación, así como los cambios hemodinámicos. Los principales resultados con respecto a la **analgesia** sugieren que la dexmedetomidina puede ser eficiente como tratamiento adyuvante durante las curas para control del delirio y prevenir la hipertensión, aunque el metaanálisis muestra una mayor eficacia para la sedación. Kundra y col. llegan a la misma conclusión, observando que aunque la ketamina produce un mayor alivio del dolor se asocia con delirio, por lo que la dexmedetomidina jugaría un papel como adyuvante en el tratamiento, potenciando la analgesia y controlando el delirio. A pesar de estos resultados, se requieren ensayos clínicos bien diseñados que evalúen su efecto analgésico.

En cuanto a la **sedación**, la selección del fármaco debe realizarse en función de objetivos específicos de cada paciente; la farmacocinética y características farmacodinámicas de cada droga en un paciente concreto, incluido el perfil de efectos secundarios. Si el objetivo deseable es minimizar la profundidad y duración de la sedación, el uso de un agente de acción

DEXMEDETOMIDINA, ¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?

corta con un efecto que se pueda ajustar rápidamente, como propofol o dexmedetomidina, ofrece ventajas sobre agentes de mayor duración o con metabolitos activos (benzodiazepinas)(Tabla 1). En este punto encontramos varios estudios en pacientes críticos en los que se ha visto que la dexmedetomidina proporciona una calidad de sedación diferente que

permite a los pacientes una mayor interacción y una mejor comunicación de sus necesidades, siendo adecuada para la sedación a corto plazo en un entorno de cuidados intensivos con una menor incidencia de efectos secundarios. Los ensayos PRODEX (propofol vs. dexmedetomidina) y MIDEX (midazolam vs. dexmedetomidina) se realizaron para evaluar la sedación a

Tabla 1. Comparación de los efectos clínicos de diferentes fármacos analgésicos/sedantes

	Benzodiazepinas	Propofol	Opioides	Dexmedetomidina	Haloperidol
Sedación	X	X	X	X	X
Alivio ansiedad	X			X	
Analgesia			X	X	
Facilitar del despertar				X	
No depresión respiratoria				X	X
Control del delirio				X	X
Hipotensión	X	X	X		
Bradicardia			Fentanilo	X	X
Pancreatitis		X			
Síndrome de infusión		X			
Variabilidad individual	X		X		X

DEXMEDETOMIDINA, ¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?

largo plazo en pacientes en ventilación mecánica. Ambos estudios proporcionan evidencia clínica importante de que la dexmedetomidina es un agente sedante eficaz en comparación con propofol y midazolam. Además, se ha visto que el uso de dexmedetomidina se asocia con una comunicación más fácil con los pacientes, una mejor evaluación del dolor, reducción del delirio y disminución del tiempo para extubación, en comparación con el propofol. Y, si analizamos los resultados del metaanálisis llevado a cabo por Asmussen y col. en quemados críticos, encontraríamos que la dexmedetomidina es efectiva para la sedación, así como la prevención de la hipertensión, cuando se utiliza como complemento durante los procedimientos de las quemaduras, aunque se necesitan más estudios para apoyar su uso frente a otros sedantes más habituales en este tipo de pacientes. Dichos beneficios se han observado también en cuanto al riesgo de **delirio**, de modo que al compararla con otros fármacos como midazolam, propofol o remifentaniol, se observa que los pacientes tratados con dexmedetomidina presentaron menos delirio y menor duración del mismo.

Conclusión

La *Asociación Americana de Cuidados Intensivos* en el 2013 reconoce el papel de la dexmedetomidina en el manejo de la sedación y el delirio del paciente crítico. Las ventajas que ofrece se relacionan con su acción agonista α_2 de acción corta, alta especificidad (8 veces más potente que la clonidina) y su farmacocinética lineal altamente predecible en el rango de dosis 0,2 a 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Produce analgesia, ansiolisis y sedación consciente, disminuyendo los trastornos del estado mental como el delirio, sin producir una depresión respiratoria clínicamente significativa, lo que facilita el manejo de los pacientes. Puede administrarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal. A pesar de sus potenciales ventajas, es necesario una mayor evidencia científica en ensayos clínicos bien diseñados en los que se establezcan en este grupo de pacientes unas prácticas óptimas de sedación que disminuyan el riesgo de delirio y evaluar la efectividad-seguridad de la analgesia, además de confirmar si este fármaco mejora el pronóstico al compararlo con otros sedantes/analgésicos de uso más habitual.

DEXMEDETOMIDINA, ¿Qué lugar ocupa en el manejo del paciente quemado?

Más información en:

Lavrentieva A, Depetris N, Rodini I. Analgesia, sedation and arousal status in burn patients: the gap between recommendations and current practices. Ann Burns Fire Disasters. 2017; 30:135-142.

Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013; 41:263-306.

Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. Anesthesiology. 2000; 93:1345-9.

Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF et al. A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients. Burns. 2013;39:625-31.

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses